

Victor BOTNARU

ASTMUL BRONŞIC

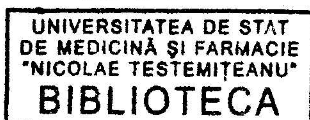
ghid de practică medicală

Chişinău 2000

Victor BOTNARU

ASTMUL BRONŞIC

Colaboratori:
Dr. Sofia COJOCARU
Dr. Ludmila PANFIL



Chişinău 2000

CZU 616.24-002 (075.8)
B 72

Referent: Valeriu GHEREG
doctor habilitat în ştiinţe medicale,
profesor universitar, şef catedră,
Universitatea de Medicină şi Farmacie N.Testemiţanu,
Chişinău

Redactor: Ludmila BOTNARU
Tehnoredactare: Ion BOTNARU
Lilian OŢEL

ISBN 9975-923-94-1

ABREVIERI

Ac	- anticorp
Ag	- antigen
AINS	- antiinflamatoare nesteroidiene
BPCO	- bronhopneumopatia cronică obstructivă
β_2-A-DLA	- β_2-adrenomimetice cu durată lungă de acţiune
β_2-A-DSA	- β_2-adrenomimetice cu durată scurtă de acţiune
CPT	- capacitatea pulmonară totală
CRF	- capacitatea reziduală funcţională
CS	- corticosteroizi
CV	- capacitatea vitală
CVF	- capacitatea vitală forţată
D_{CO}	- capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon
ECG	- electrocardiograma
IL	- interleukine
NANC	- sistemul nonadrenergic noncolinergic
PaO_2	- presiunea parţială a oxigenului în sîngele arterial sistemic
$PaCO_2$	- presiunea parţială a bioxidului de carbon în sângele arterial sistemic
PEF	- debitul expirator de vîrf (*peak expiratory flow*)
SaO_2	- saturaţia cu oxigen a sîngelui arterial sistemic
VEMS	- volum expirator maxim pe secundă
VR	- volum rezidual
V_T	- volum curent
VS	- ventriculul stîng

CUPRINS

CAPITOLUL I. DEFINIŢIA ASTMULUI BRONŞIC. EPIDEMIOLOGIE. ETIOPATOGENIE

Definiţie

Tradiţional termenul de astm (din grecescul *asthma* – sufocare) era folosit pentru a defini crizele de dispnee paroxistică. Pentru dispneea paroxistică cardiogenă se folosea termenul de astm cardiac, iar astmul bronşic definea crizele repetitive de dispnee şuierătoare, predominant nocturnă, cauzată de o obstrucţie bronşică variabilă şi reversibilă (medicamentos sau spontan).

În conformitate cu evoluţia concepţiei despre natura bolii pe parcursul anilor în definiţie erau introduse noţiunile de predispoziţie genetică, de mecanisme imunologice *etc.*

Subiectul continuă să rămînă controversat şi, probabil, definiţia astmului pe viitor va continua să se modifice, însă la moment pretutindeni se foloseşte următoarea definiţie a astmului bronşic:

Astmul este o inflamaţie cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroase celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite, epiteliocite, fibre musculare netede etc.), citokine şi mediatori, care apare la indivizii cu susceptibilitate genetică şi se manifestă prin obstrucţie bronşică reversibilă parţial sau complet, spontan sau prin tratament şi în care se manifestă sindromul de hiperreactivitate bronşică la stimuli variaţi.

Tabelul 1.1

ELEMENTELE DEFINITORII ALE ASTMULUI BRONŞIC
- inflamaţie cronică a căilor aeriene
- obstrucţie bronşică reversibilă
- hiperreactivitate bronşică la stimuli variaţi

Definiţia acceptată actualmente subliniază cîteva caracteristici fundamentale ale astmului bronşic:

- prezenţa unui proces inflamator cronic în bronhii;
- participarea multiplelor elemente celulare în realizarea inflamaţiei cronice în bronhii;
- hiperreactivitatea bronşică;
- obstrucţia bronşică complet sau incomplet reversibilă.

Înţelegerea naturii inflamatorii a bolii a condus la introducerea tratamentului antiinflamator precoce cu consecinţe benefice pentru evoluţia şi prognosticul bolii.

Documentarea hiperreactivităţii bronşice şi a variabilităţii obstrucţiei prin explorări simple (PEF-metrie) contribuie la diagnosticarea precoce a multor cazuri (care anterior erau etichetate ca bronşită cronică) cu prognostic mai favorabil.

Epidemiologie

Incidenţa este de 3-6% din populaţia generală în toată lumea. Astmul bronşic este mai frecvent în ţările industrial dezvoltate, în special cele din Europa şi America de Nord. Se estimează că în România ar fi peste 1 mln de astmatici (aproximativ 4,5% din populaţie).

Astmul este mai frecvent în copilărie (forma alergică) şi după 40 ani (forma nonalergică).

În SUA s-a remarcat o dublare a prevalenţei astmului comparativ cu anii 1960, ajungîndu-se la 15 milioane de astmatici, iar în Japonia prevalenţa s-a dublat în ultimii 10 ani. Cauzele sporirii morbidităţii nu sînt completamente elucidate, însă este posibilă implicarea poluării atmosferice şi a răspîndirii practicii de a fuma.

Tabelul 1.2

FACTORII CARE CONDUC LA APARIŢIA ASTMULUI

- factori predispozanţi
-- atopia
-- ereditatea
- factori cauzali
-- alergenii domestici
-- alergenii profesionali
-- AINS
- factori adjuvanţi
-- infecţiile respiratorii
-- vîrsta de copilărie
-- alimentele
-- poluarea aerului
-- fumatul

FACTORII CARE DECLANŞEAZĂ EXACERBAREA (TRIGGERII)

-- alergenii
--infecţiile respiratorii
-- efortul fizic
-- hiperventilaţia
-- factorii meteorologici
-- bioxidul de sulf
-- alimentele
-- medicamentele
-- parfumurile
-- fumul

Rata mortalităţii în astm este apreciată în prezent între 2 şi 4 cazuri la 100 000 populaţie pe an. Este mai sporită în populaţiile cu acces limitat la asistenţa medicală.

În Marea Britanie mortalitatea a crescut de aproape două ori în ultimele decenii. S-a considerat că marea majoritate a deceselor prin astm putea fi prevenită dacă: medicii evaluau corect gravitatea bolii pacienţilor lor, dacă pacienţii erau mai bine instruiţi asupra bolii lor şi dacă ar fi fost mai bine utilizate medicamentele antiinflamatorii în schemele terapeutice.

Factori de risc

Etiologia bolii este eterogenă şi incomplet cunoscută.

O serie de factori au fost asociaţi cu o incidenţă sporită a bolii, dar care au rol diferit. Unii predispun la apariţia bolii (*factori predispozanţi*): statusul atopic (alergic) este un factor predispozant cert pentru astmul bronşic. Alţi factori de risc sînt cauza apariţiei bolii la indivizii predispuşi (*factori cauzali*): alergenii, antiinflamatoarele nesteroidiene, unii factori profesionali. O altă categorie de factori de risc nu pot determina singuri boala, dar cresc şansa de apariţie a acesteea (*factori adjuvanţi*). Printre aceştia sînt infecţiile respiratorii, poluarea aerului, fumatul (activ şi pasiv).

Factorii de risc pentru *exacerbările* astmatice au fost denumiţi ***factori declanşatori,*** triggeri *(triggers)*.

Timp îndelungat astmul bronşic a fost considerat o boală alergică, dar în prezent sînt studiaţi atît factorii alergici, cît şi factorii nonalergici ai bolii. În funcţie de factorii de risc şi de principalele mecanisme patogenetice, astmul este clasificat în astm *extrinsec* (alergic) şi astm *intrinsec* (nonalergic).

Astmul alergic

Astmul extrinsec *(alergic, atopic)* este forma de astm legată de sensibilizare la diverşi alergeni (de origine vegetală, animală, mai rar produşi chimici).

Este asociat cu antecedente personale sau familiale de boli alergice: rinită, urticarie, eczemă *etc.* De exemplu, a fost demonstrat că peste 40% din copiii cu dermatită atopică în primele luni de viaţă fac astm bronşic la vîrsta de 3-5 ani.

În astmul extrinsec testele alergologice sînt pozitive, iar în ser se atestă concentraţii crescute de IgE.

Alergeniii implicaţi cel mai frecvent în producerea astmului bronşic sînt următorii:

1. De origine *animală*:

- praful de cameră (de casă). Antigenul este constituit din unele specii de acarieni (*Dermatophagoides pteronyssinus*);
- lîna şi mătreaţa animalelor (pisică – sensibilizant potent, cîine şi rozătoare);

- gîndacii de bucătărie (prima cauză în unele zone);
- hrana pentru peştii din acvariu (dafnii).

2. De origine *vegetală*:

- polenuri (arbori, iarbă şi flori);
- sporii de mucegaiuri;
- făina (de grîu, porumb, secară, orez, soia).

3. De origine *alimentară* (ouă, lapte, brînzeturi, ciocolată, căpşune, citrice, peşte, carne, miere de albine, coloranţi, additivi *etc*).

4. De origine *chimică*:

Multe substanţe chimice, legîndu-se cu proteinele serice, devin antigenice. Mai frecvent următoarele: nichel, cobalt, platină, crom, arseniu, vopseli, lacuri, dizolvanţi, derivaţi benzolici, izocianuri, detergenţi, coloranţi.

5. *Medicamente*:

- antibiotice;
- fermenţi.

În astmul atopic la adult rolul principal îl deţin praful de casă şi fungii, iar la copii – alergenii alimentari.

Factori infecţioşi:

Infecţiile cu rinovirusuri, virusul sinciţial respirator (în special la copii), precum şi infecţiile cu *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae* sînt implicate în majoritatea exacerbărilor astmului produse prin infecţii respiratorii. Mecanismele ar putea fi următoarele:

a) infecţia virală produce inflamaţie bronşică cu hiperreactivitate bronşică şi sensibilizare la factorii infecţioşi;

b) infecţia virală stimulează producerea de IgE specifice.

Infecţiile cu bacterii rareori produc exacerbare a astmului.

Astmul nonalergic

Astmul intrinsec *(nonalergic, idiopatic)* este astmul, la care alergenul (alergenii) nu a putut fi identificat.

Apare de obicei la persoanele adulte (astmul cu debut tardiv), fără antecedente de boli alergice. Deseori este intricat cu BPCO şi are o evoluţie nefavorabilă.

Testele alergologice sînt negative, iar în ser se atestă concentraţii normale de IgE.

Datorită inflamației cronice în astm apare hiperreactivitatea bronşică – însuşirea de a reacționa la stimuli în mod normal indiferenți.

Factorii ***declanşatori***, *favorizanți* pentru crizele de astm (*triggeri*) sînt:

1. *Efortul fizic.*

Efortul posibil este unul din cei mai frecvenți factori favorizanți ai crizelor de astm.

Inițierea bronhospasmului prin efort apare, probabil, într-o anumită măsură la fiecare pacient astmatic, şi la unii poate fi singurul mecanism declanşator al simptomelor.

Efortul fizic poate produce accese de astm în general la 5-10 minute după încetarea efortului.

2. *Hiperventilația.*

De rînd cu efortul fizic este un trigger specific pentru astmul bronşic, deoarece nu induce obstrucție de căi aeriene la bolnavii cu alte tipuri de leziuni obstructive.

3. *Factorul psihologic.*

Poate fi prezent în exacerbarea astmului (trigger), dar şi ca factor dominant sau inițiator al bolii. Factorii psihoemoționali acționează prin intermediul sistemului nervos autonom asupra reactivității bronşice, alteori hiperventilația (rîsul sau plînsul intens duce la hiperventilație) poate fi responsabilă de crizele astmatice. La unii pacienți factorul psihoemoțional poate fi elementul major în etiologia unui astm sever.

4. *Poluarea atmosferică.*

Statisticele publicate relevă creşterea incidenței astmului în mediul urban față de mediul rural. Aerosolii iritanți din mediul oraşelor (dioxidul de sulf, dioxidul de azot, ozonul *etc.*) conduc la bronhoconstricție din inflamație a căilor aeriene precum şi prin mecanism neurogen.

La fel acționează şi fumatul (activ sau pasiv).

5. *Refluxul gastroesofagian.*

Se realizează prin stimulare vagală reflexă produsă prin refluxul acid şi scăderea pH-ului. Efecte similare pot fi produse de băuturi acide.

6. *Boli nazale sau sinuzale.*

Aceste afecțiuni pot agrava obstrucția căilor aeriene reflector sau prin aspirația secrețiilor nazale, în special, în timpul somnului şi duc la bronhospasm secundar.

Dintre alți factori declanşatori sînt semnalați mai frecvent: aerul rece, iritanții nespecifici inhalați, infecțiile virale, betablocantele, factorii alimentari (coloranți, additivi), factorii endocrini (premenstrual), factorii meteorologici (schimbarea temperaturii şi umidității aerului, variații ale presiunii atmosferice).

Patogeneza

*Pentru toatele formele de astm elementul comun şi constant îl constituie **inflamația cronică** a mucoasei bronşice.*

Din anii 1980 prin biopsii endobronşice şi prin lavaj bronhoalveolar s-a demonstrat prezența inflamației cronice în toate formele evolutive de astm (atît foarte severe, letale, cît şi în faza asimptomatică a cazurilor de gravitate medie şi uşoară).

Macroscopic plamînii apar hiperinflați şi nu colabează la deschiderea toracelui. Se pot constata mici zone de atelectazie cu dopuri de mucus în bronhii. Pereții bronşici sînt îngroşați, uneori se pot găsi bronşiectazii.

Microscopic inflamația se manifestă prin descuamări ale epiteliului bronşic cu denudare a mucoasei, îngroşare marcată a peretelui bronşic (prin edem, îngroşare a stratului de fibre musculare netede, hiperplazie glandulară, îngroşare a membranei bazale), infiltrat marcat celular cu predominanța eozinofilelor şi a limfocitelor, eventual dopuri de mucus în lumenul bronşic. Totalitatea modificărilor bronşice se numeşte *remodelare bronşică* astmatică.

Procesul inflamator cauzează hiperreactivitatea bronşică la stimuli alergici şi nonalergici (hiperreactivitate nespecifică) pe multiple căi.

Mecanisme imunologice

Mecanismele imunologice sînt cele caracteristice unei *reacții imunopatologice de tip I* (mediată prin IgE).

Starea de sensibilizare la alergeni se dezvoltă după o perioadă de expunere abundentă şi prelungită la persoanele atopice. Atopia reprezintă tendința de a dezvolta anticorpi de tip IgE.

Odată sensibilizarea realizată, o minimă expunere repetată la agentul sensibilizant poate produce exacerbare a astmului.

Alergenii inhalanți dețin rolul dominant în etiologia astmului alergic şi pot avea o acțiune sezonieră (polenuri, mucegaiuri) sau perenă (majoritatea alergenilor inhalanți).

Antigenele (alergenele) la nivelul mucoasei bronşice sînt prelucrate de către macrofage, care apoi stimulează o subpopulație de limfocite T helper de tip LTh2. Aceste LTh2 produc în mod specific citokine caractersitice numite IL4 şi IL5.

Prin IL4 se stimulează diferențierea unei clone de limfocite B ce va secreta IgE specifice față de acel antigen. Cantitatea de IgE produsă depinde de mulți factori (factor genetic, doza de alergen, controlul limfocitelor T helper şi T supresori).

IgE se lipesc de membrana unor celule specifice (mastocite, margofage, bazofile, unele celule epiteliale *etc.*) prin componenta Fc (*constant fragment*), iar componenta Fab *(antigen binding fragment*) rămîne expusă atmosferei extracelulare şi are funcția de anticorp şi de formare a complexelor antigen-anticorp. Mastocitele sînt capabile să fixeze mai multe mii de molecule de IgE.

La un nou contact cu acel alergen are loc fixarea sa pe componentele Fab, producîndu-se un lanț de reacții (*figura 1.1*), care conduc la eliberarea de mediatori (în primul rînd histamină) din mastocite. Mediatorii vor declanşa bronhospasm, edem inflamator nespecific al mucoasei şi creşterea permiabilității capilare - răspunsul astmatic imediat (pecoce, la 20-60 minute de la contact) şi cu o durată scurtă de manifestare.

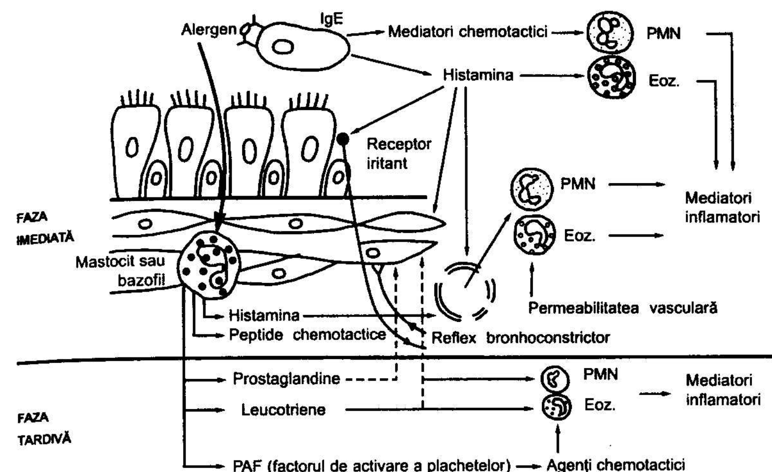


Fig. 1.1 Mecanismul reacției alergice de tip I.
Faza imediată. Mediatorii preformați eliberați în urma reacției Ag + Ac din mastocitele şi bazofilele localizate pe suprafața căilor respiratorii sau în submucoasă produc bronhospasm, creşterea permeabilității vasculare şi chemotaxisul.
Faza tardivă. Leucocitele (în principal eozinofilele) locale sau cele ce migrează sînt stimulate să producă numeroşi mediatori ai inflamației şi bronhoconstricție. Ca urmare apar schimbările inflamatorii importante caracteristice astmului cronic.
PMN - polimorfonucleare; Eoz. - eozinofile; PAF - factorul de activare a plachetelor.

Prin IL5 se produce un efect direct asupra eozinofilelor, la care va creşte durata de viață de 6-7 ori (pînă la 30 zile!) şi care vor fi stimulate funcțional. Recrutate activ în teritoriul bronşic stimulat, eozinofilele eliberează alți mediatori în cantități marcate, care vor determina leziunile epiteliale difuze şi reacția inflamatorie eozinofilică caracteristică astmului - o inflamație bronşică specifică, care amplifică bronhospasmul, măreşte secreția de mucus şi creşte reactivitatea bronşică (răspunsul alergic tardiv, întîrziat). Răspunsul alergic întîrziat este mult mai prelungit şi explică modificările inflamatorii din astm.

Leziunile epiteliale pot contribui la perpeturbarea hiperreactivității bronşice în mai multe moduri, inclusiv prin expunerea terminațiunilor senzitive subepiteliale.

Reacţie alergică de tip III. La pătrunderea antigenului se formează anticorpi din clasa imunoglobulinelor G, care au proprietatea de a forma precipitate cu antigenii corespunzători (precipitine). În corpul uman se desfăşoară permanent reacţii imune cu formarea de complexe Ag + Ac sub acţiunea antigenilor externi şi interni. Acestea sînt reacţii imune de apărare cu formare a imunităţii.

În unele cazuri poate fi reacţie de alterare tisulară cu eliberarea fermenţilor lizosomali, activare a complementului şi a sistemului kalicreină-chinine. Complementul stimulează procesul inflamator nespecific, activează funcţia imună de apărare. Fermenţii lizosomali afectează membrana bazală, stimulează formarea ţesutului conjunctiv. Chininele duc la bronhospasm prin activarea canalelor de calciu, stimulînd pătrunderea calciului în celulă.

În dezvoltarea procesului inflamator rolul principal îl au leucocitele neutrofile şi macrofagele. Proteazele lizosomale sporesc capacitatea de eliberare a histaminei din mastocite.

Există opinii că reacţia alergică de tip III este realmente importantă doar în aspergiloza bronho-pulmonară alergică, dar şi atunci pe un teren atopic (cu IgE şi IgG) şi de aceea este propus termenul de "astm mixt".

În celelalte cazuri responsabilă de manifestările clinice în astmul bronşic este inflamaţia eozinofilică. Iată de ce boala răspunde foarte bine la tratamentul antiinflamator, în special cu corticosteroizi.

Această inflamaţie nu este de tip infecţios, de aceea antibioticele nu sînt eficiente în tratamentul astmului bronşic.

Mecanisme nervoase

Trei componente ale sistemului nervos autonom sînt importante pentru controlul tonusului bronhiilor şi al secreţiilor bronşice: 1) sistemul colinergic; 2) sistemul adrenergic; 3) sistemul nonadrenergic noncolinergic (sistemul NANC, sistemul peptidergic).

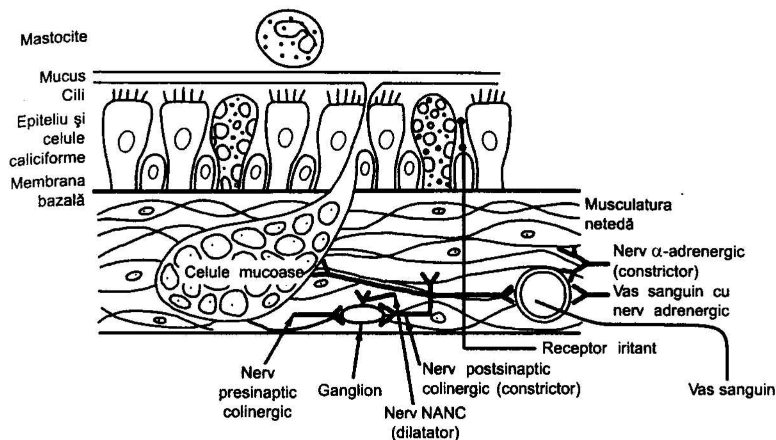


Fig. 1.2 Inervaţia căilor respiratorii.
Muşchii netezi şi vasele au inervare alfa-adrenergică constrictoare şi vagală (colinergică) dilatatoare. Inervarea beta-adrenergică este prezentă numai în vase (nu şi în muşchii netezi). Glandele ce secretă mucus la fel au inervare colinergică (stimulează secreţia).

- ***Efectele colinergice*** de origine vagală pe caile aeriene sînt mediate prin receptorii muscarinici (M). Importanţi în astm sînt receptorii M_2 şi M_3. Excitarea receptorilor muscarinici de la nivelul bronhiilor provoacă bronhoconstricţie, hipersecreţie de mucus.

Exagerarea *reflexului colinergic bronhoconstrictor* conduce la hiperreactivitate bronşică nespecifică prin:

a) creşterea stimulării receptorilor aferenţi de către mediatorii inflamaţiei;

b) contact direct al iritanţilor cu receptorii aferenţi în zonele de descuamare a epiteliului căilor aeriene;

c) în rezultatul inflamaţiei celulele ţintă din căile aeriene devin exagerat de susceptibile la acţiunea directă a acetilcolinei.

- Stimularea ***receptorilor β_2-adrenergici*** localizaţi în muşchiul neted bronşic, mastocite, glandele bronşice şi celulele epiteliale de către catecolaminele circulante determină bronhodilataţie. Din contra, blocada beta receptorilor produce accesul astmatic la persoanele bolnave.

- ***Sistemul peptidergic*** reprezintă un sistem independent la nivelul căilor aeriene, acționînd prin neurotranmițători denumiți neuropeptide.

Sistemul *inhibitor* NANC duce la o relaxare a fibrelor musculare netede bronşice prin intermediul VIP (*vasointestinal peptide*). VIP are *acțiune bronhodilatatoare* şi acționează prin receptorii speciali pentru VIP distribuiți în celulele căilor aeriene. Acest neuropeptid este rapid degradat de triptaza de origine mastocitară şi de alte enzime eliberate de către celulele inflamatorii din astm.

Sistemul excitator NANC are terminații nervoase capabile să elibereze neuropeptide denumite şi tahikinine cum ar fi – substanța P, neurokininele A şi B şi *calcitonin gene – related peptide* (CGRP) care au *efecte bronhoconstrictoare*, de hipersecreție de mucus şi edem (prin vasodilatație bronşică).

La excitarea terminațiunilor nervoase senzitive din epiteliul bronşic fibrele nervoase NANC eliberează diverse tahikinine şi prin scurtcircuit local ("reflex de axon") produc bronhoconstricție, vasodilatație şi hipersecreție de mucus. În plus, neuropeptidele sînt capabile să producă "inflamație neurogenă" – agravarea manifestărilor reacției inflamatorii bronşice, cauzate de mecanisme imune sau neimune.

Datorită leziunilor epiteliului bronşic este redusă producția de neuropeptidaze, menite să catabolizeze tahikininele, astfel că efectele lor se amplifică.

Mecanisme biochimice

Mecanismul biochimic celular prin care sistemul nervos determină contracția sau relaxarea musculaturii bronşice are la bază "pompa de calciu" intracelulară şi conversia ATP în AMP ciclic (AMPc).

AMPc ia naştere din ATP sub influența adenilat ciclazei şi ulterior este transformat în 5-AMP sub influența fosfodiesterazei. Stimularea β_2-adrenoreceptorilor activează adenilat ciclaza şi astfel creşte concentrația de AMPc. Acesta activează pompa de calciu şi provoacă relaxarea miofibrilelor şi deci a musculaturii netede bronşice.

Degradarea AMPc se face de către fosfodiesterază. Teofilinele blochează această enzimă şi deci degradarea AMPc, producînd bronhodilatație.

Un efect antagonist, "de inhibiție a pompei de calciu" şi deci de bronhoconstricție îl are GMPc, care se formează din GTP sub ațiunea guanilat ciclazei. Creşterea concentrației GMPc are loc în rezultatul stimulării receptorilor colinergici.

Patofiziologia respirației în astmul bronşic

Inflamația cronică din astm determină hiperreactivitatea bronşică cu obstrucția căilor aeriene şi apariția simptomelor bolii.

Obstrucția bronşică apare în patru forme:

- acută – prin bronhoconstricție în urma spasmului muscular;
- subacută – prin edemul mucoasei;
- obturațională – prin formarea dopurilor de mucus;
- fibrotică – prin deformări sclerotice ale pereților bronşici în cazurile avansate cu evoluție severă.

Elementul esențial, definitoriu pentru astmul bronşic este *reversibilitatea* (dar nu totdeauna completă) obstrucției bronşice, fie spontan, fie sub tratament.

În consecință a obstrucției bronşice apar: creşterea rezistenței la flux, scăderea debitelor expiratorii, hiperinflația pulmonară, creşterea travaliului respirator şi scăderea complianței pulmonare.

Apar anomalii de distribuție a raportului ventilație/perfuzie. Consecutiv hipoventilației alveolare se va produce scăderea saturației în oxigen a sîngelui (sub 90 %) la nivel alveolo-capilar (sîngele din teritoriile hipoventilate va fi insuficient oxigenat). Hipoxemia odată produsă va antrena la rîndul său mecanisme de adaptare:

- mărirea ventilației (hiperventilația);
- intervenția reflexului alveolo-vascular, care va produce vasoconstricție cu reducerea perfuziei teritoriilor hipoventilate;
- creşterea travaliului muscular (la care mai contribuie şi rezistența la flux crescută) şi a costului ventilației.

Dificultatea este predominant în expir (dispnee *expiratorie*), dar un număr mare de pacienți nu sesizează acest lucru.

Dispneea se însoțeşte de o frecvență respiratorie normală sau puțin crescută, la fel ca şi în alte leziuni bronhoobstructive, pe cînd dispneea cardiogenă şi dispneea din fibrozele pulmonare este tahipneică (crescută mult).

Wheezing-ul este respirația şuierătoare audibilă la gură (în expir, uneori şi în inspir). Este caracteristic nu numai astmului, dar şi altor boli pulmonare obstructive.

Tusea de obicei însoțeşte dispneea şi numai rareori este simptomul dominant sau unic (*astmul tusiv*). De obicei este neproductivă, chinuitoare ("spastică") şi survine în crize.

Uneori se însoțeşte de expectorație în cantitate mică, dificilă, uşor gălbuie (aparent purulentă), ce apare spre sfîrşitul crizei de astm. (Caracterul aparent purulent al sputei în astm de cele mai multe ori este datorat prezenței unui număr foarte mare de eozinofile şi nu de neutrofile. În asemenea cazuri tratamentul cu antibiotice este inutil).

Opresiunea toracică însoțeşte inconstant dispneea. Este o senzație de apăsare pe cutia toracică, care aparent împiedică inspirul adînc.

De regulă simptomele astmatice apar împreună (*wheezing*-ul şi opresiunea toracică sînt mai puțin constante) şi au drept caractere comune:

1. variabilitatea în timp (sînt episodice):
   - apar sau se agravează în prezența unui factor declanşator (efortul fizic, expunerea la un alergen, rîsul puternic, alergeni profesionali *etc.*) sau fără factor declanşator;
   - se ameliorează sau dispar spontan sau sub tratament.
2. apariția mai frecvent noaptea;

Criza astmatică (*accesul de astm*) este definită ca fiind apariția/agravarea bruscă (paroxistică) a simptomelor astmatice în absența sau prezența unui factor declanşator.

Are durata de la 20-30 minute pînă la cîteva ore. Substratul crizei astmatice este în principal bronhospasmul. Se jugulează spontan sau la administrarea de β_2-adrenomimetice cu durata scurtă de acțiune.

Crizele astmatice sînt separate de perioade de acalmie. Au un orar preferențial nocturn (pot însă apărea şi ziua). Ele se întîlnesc în special la copii, adolescenți sau adulții tineri, la care componenta alergică este predominantă.

Criza de astm tipică se instalează rapid cu dispnee expiratorie cu expirație prelungită şi şuierătoare (*wheezing*), senzație pronunțată de opresiune toracică, lipsă de aer (senzație de sufocare). Crizele apar brusc şi se termină de asemenea brusc, printr-o tuse supărătoare, cu eliminarea unei spute mucoase, vîscoase, "perlate", în cantități mici.

Frecvența şi severitatea acceselor nocturne pot fi luate drept criteriu de severitate a astmului.

Uneori criza de astm poate fi precedată de prodroame: rinoree clară, strănut, dureri toracice difuze sau interscapulare, "frică de moarte".

Examenul obiectiv în timpul crizei atestă poziția şezîndă (ortopnoe) cu angajarea muşchilor respiratori accesorii datorită creşterii bruşte a rezistenței în căile respiratorii şi o frecvență joasă a respirațiilor (creşte durata expirului), cu toracele fixat în inspir, cu trahea suprasternală scurtată, cu tiraj intercostal şi supraclavicular şi coastele orizontalizate.

Percutor se determină o hipersonoritate difuză (din creşterea volumului rezidual pulmonar) şi diafragmul coborît.

La auscultație murmurul vezicular este diminuat, se aud raluri uscate sibilante (*wheezing*) polifonice, diseminate, predominant în expir, care eventual se pot auzi şi de la distanță. În hipersecreția bronşică mai exprimată pot apărea şi raluri ronflante (ronhusuri) şi raluri subcrepitante pe ambele cîmpuri pulmonare.

Pulsul paradoxal (diminuarea amplitudinii pulsului la inspirul obişnuit sau scăderea TA sistolice la inspir >10 *mm Hg* - care este mai uşor detectabilă) reflectă presiunea intratoracică schimbată mult.

După terminarea accesului astmatic dispar toate simptomele şi semnele obiective.

La pacienţii cu astm bronşic de lungă durată ("învechit") cu obstrucţie respiratorie severă şi progresivă dispneea de efort (eventual şi tusea) este prezentă şi între accese (crize) – "dispneea intercritică", dispneea continuă. Dispneea continuă este caracteristică astmului persistent sever incorect tratat şi învechit şi este cauzată de procesul inflamator cronic sever, la care se adaugă remodelarea bronşică severă şi în mare parte ireversibilă.

Atacul astmatic (*exacerbarea astmului, acutizarea astmului*) este definit ca o agravare progresivă a astmului în ore sau zile (repetarea crizelor la un interval mult mai scurt decît înaintea exacerbării sau agravarea simptomelor).

Cauzele exacerbării pot fi:

- tratamentul bronhodilatator insuficient;
- defecte în tratamentul de fond, pe termen lung;
- expunere prelungită la triggeri.

Atacul este reprezentat în principal de amplificarea procesului inflamator bronşic cu bronhospasm persistent şi variabil. Se remite mai lent.

Astmul acut grav (termeni mai vechi: *starea de rău astmatic, răul astmatic, status asthmaticus, starea de mal astmatic)* reprezintă atît o complicaţie a astmului, cît şi o formă specială de prezentare.

Se *defineşte* ca un acces astmatic de lungă durată (mai des peste 24 ore), care nu răspunde la tratamentul bronhodilatator uzual şi care se însoţeşte de tulburări gazometrice, cardiocirculatorii şi neurologice.

Răul astmatic se atestă la 10-15% din pacienţii spitalizaţi cu astm bronşic. Mortalitatea din răul astmatic depăşeşte 5%, de aceea această stare reprezintă o urgenţă medicală.

Etiologie:

1. infecţii respiratorii;
2. tratament neadecvat cu supradozarea simpatomimeticelor (cel mai frecvent factor);

3. administrare inadecvată de medicamente (aspirină, alte AINS, beta-blocante, sedative);
4. imunoterapie neadecvată;
5. întreruperea tratamentului cu corticosteroizi;
6. contact cu alergenul.

Patogeneza astmului acut grav.

Starea de rău astmatic este produsă de o obstrucţie a căilor respiratorii (intensă, dar inegală, secundară bronhospasmului, edemului mucos şi submucos, hiperproducţiei de mucus, denudării epiteliale şi alterării mecanismelor de transport mucociliar) şi de *oboseala musculară*.

Pentru a realiza suficient oxigen necesar metabolismului bolnavii hiperventilează, dar în condiţiile unei presiuni intrapleurale sporite, ceea ce creşte mult travaliul muşchilor respiratori. Hiperventilaţia produce scăderea presiunii alveolare a CO_2 şi creşterea presiunii alveolare a O_2.

La inspir pătrunde mai mult aer decît pacientul poate expira, creşte volumul rezidual pulmonar, creşte rezistenţa vaselor pulmonare. La expiraţie creşte presiunea pleurală care duce la colapsul expirator al bronhiilor mici (punctul de egalare a presiunilor - PEP - este deplasat spre periferie). În atare condiţii şi mai mult creşte volumul rezidual şi progresează hipoxemia arterială.

În cazurile mai grave apare hipoventilaţia alveolară ca urmare a creşterii aerului rezidual şi a modificării raportului de diluţie, a creşterii spaţiului mort. În atare condiţii scade presiunea parţială a oxigenului şi creşte presiunea parţială a bioxidului de carbon. Această modificare a compoziţiei gazului alveolar se reflectă în mod corespunzător asupra schimbului gazos, producînd modificări de acelaşi sens ale compoziţiei gazoase a sîngelui arterial, respectiv hipoxemie, hipercapnie, şi acidoză respiratorie.

Hipercapnia agravează hipoventilaţia, mărind spasmul şi hipersecreţia bronşică, iar hipoventilaţia, la rîndul ei, măreşte hipercapnia, care duce la instalarea acidozei. Hipercapnia provoacă de asemenea la început o hipertensiune arterială, care evoluează spre colaps cardiovascular. Hiperventiaţia cît

şi transpirațiile în răul astmatic conduc la hipovolemie, la creşterea vîscozității sîngelui.

Presiunile pleurale mari la expirație duc la micşorarea întoarcerii venoase. La inspirație presiunea negativă pleurală şi distensia alveolară excesivă conduc la reducerea presarcinii ventriculului stîng şi mărirea postsarcinii ventriculului drept. Aceste dereglări hemodinamice sînt agravate de hipoxemie, hipercapnie şi acidoza metabolică.

După evoluție se deosebesc 2 forme clinice de rău astmatic:

1. forma de lungă durată, cu debut progresiv şi durată de cîteva zile;
2. forma anafilactică.

Tabloul clinic al răului astmatic de lungă durată este relativ caracteristic.

Bolnavii au o dispnee expiratorie severă cu *wheezing,* rezistentă la simpatomimetice. Expectorația este absentă sau insuficientă.

Inițial pacienții se prezintă conştienți, activi, rareori agitați, în poziție ortopnoe, cu tegumentele cianotice, tahipneici. Sunetul percutor este "de cutie", iar la auscultație se atestă murmur vezicular diminuat şi ***multiple*** raluri sibilante difuze.

Matitatea absolută a cordului nu se poate determina. Zgomotele cordului se prezintă atenuate, de obicei ritmice, cu frecvența sporită. Se poate înregistra o hipertensiune arterială moderată.

Obstrucția progesivă a căilor respiratorii conduce la dereglări ventilatorii severe cu reducerea presarcinii ventriculului stîng şi cu mărirea postsarcinii ventriculului drept. Starea se agravează.

Clinic pacienții se prezintă în poziție ortopnoe, agitați, cu cianoză difuză, transpirați, cu tahipnee > 30/minut. *Wheezing*-ul este minim sau absent. Se observă tirajul suprasternal şi supraclavicular cu toracele blocat total în inspirație.

La percuție apar zone de submatitate (din atelectazie). La auscultaşie se determină murmur vezicular diminuat cu ***puține*** raluri sibilante sau "tăcere respiratorie" ("linişte respiratorie").

Zgomotele cordului sînt asurzite. Mai adesea se detemină hipotensiune arterială, puls paradoxal >18 *mm Hg,* tahicardie importantă. ***Absența pulsului paradoxal sugerează oboseala severă a muşchilor respiratorii.***

Gazimetric se atestă hipoxemie (PaO_2 70 - 40 *mm Hg*), hipercapnie ($PaCO_2$ 35 - 90 *mm Hg*), acidoză metabolică (pH < 7,35).

Hipoxemia şi hipercapnia severă, acidoza metabolică conduc la tulburări psihice cu agitație, delir, urmate apoi de stare confuză cu evoluție în comă.

Criterii de gravitate ale răului astmatic:

1. deterioare mentală;
2. puls paradoxal > 15 - 20 *mm Hg*;
3. hiperinflație pulmonară severă;
4. hipercapnie severă > 80 *mm Hg*;
5. cianoză rezistentă la oxigenoterapie;
6. hemodinamică instabilă.

Reapariția expectorației, cu ameliorarea simptomelor reprezintă criterii în favorea unei evoluții favorabile.

În formele netratate adecvat sau fără răspuns favorabil evoluția este spre deces prin:

1. asfixie din obstrucția severă totală;
2. insuficiență cardio-respiratorie acută;
3. pneumotorax spontan.

Forma anafilactică de rău astmatic se dezvoltă la vîrful unei crize de astm bronşic şi este rezultatul bronhospasmului total.

Această formă de rău astmatic survine după injectarea medicamentelor către care pacientul este sensibilizat sau idiosincrazic (antibiotice, fermenți, preparate ce conțin aspirină *etc*).

Bolnavii decedează în timpul injectării prin stop respirator.

Investigații paraclinice în astmul bronşic

Sînt necesare pentru stabilirea etiologiei astmului, pentru aprecierea variabilității obstrucției.

Examenul de spută

Macroscopic sputa se prezintă mucoasă, cu vîscozitatea sporită, mai des transparentă, uneori de culoare gălbuie.

Microscopic se atestă prezența eozinofilelor (în proporție de 10-90%), a cristalelor octoedrice de lipofosfolipază Charcot - Layden, a spiralelor Curschmann (aglomerări de mucus) şi, eventual, a mulajelor bronhiolare.

Sputa gălbuie mai adesea este cauzată de un număr excesiv de eozinofile decît de o suprainfecție bacteriană.

Hemograma arată o leucocitoză cu eozinofilie în astmul atopic.

Imunoglobulinele. IgE totale serice pot fi crescute în astmul atopic. În laboratoarele specializate se poate face dozarea de IgE specifice pentru un anumit alergen.

Examenul radiologic toracic

Este obligatoriu doar la primele accese cînd diagnosticul nu este definitivat. În astmul cronic radiografia este facultativă. În criza de astm radiografia toracelui poate fi normală sau releva semne de hiperinflație pulmonară (diafragm aplatizat cu mişcări reduse, hipertransparență a cîmpurilor pulmonare, lărgirea spațiului retrosternal, orizontalizarea coastelor).

În astmul sever radiografia poate fi indicată pentru depistarea complicațiilor bolii (pneumotorax, pneumomediastin, atelectazii prin dopuri de mucus) sau a afecțiunilor asociate (pneumonii, pneumonite *etc*). Prezența leziunilor infiltrative (solitare sau multiple) în evoluția unui astm sever ridică suspiciunea de aspergiloză alergică, vasculită pulmonară sau alveolită extrinsecă.

Electrocardiograma

În astmul acut grav – tahicardie sinusală, P-pulmonar, devierea axului QRS la dreapta, modificări nespecifice ale segmentului ST şi undei T. Aceste modificări dispar după încetarea accesului, dar pot fi persistente în astmul cronic sever după instalarea unei obstrucții bronşice fixe.

Explorarea funcțională respiratorie ocupă un loc central în investigația bolnavului astmatic. Se poate efectua în accesul astmatic, între accese şi în astmul cronic.

Se apreciază:

a) gradul obstrucției bronşice;
b) variabilitatea obstrucției;
c) reversibilitatea obstrucției bronşice.

1. Spirografia

Volume pulmonare: CV normală sau puțin scăzută; CRF crescută; VR mult crescut; CPT normală sau uşor crescută.

Debite ventilatorii: VEMS scăzut proporțional severității astmului bronşic. Indicele Tiffeneau (VEMS/ CV x 100) scăzut, debitul expirator de vîrf (PEF - *peak expiratory flow*) scăzut proporțional severității astmului bronşic.

2. PEF-metria

În ultimii ani a apărut posibilitatea măsurării PEF de către pacient cu aparate portative simple (PEF-metre). Se apreciază

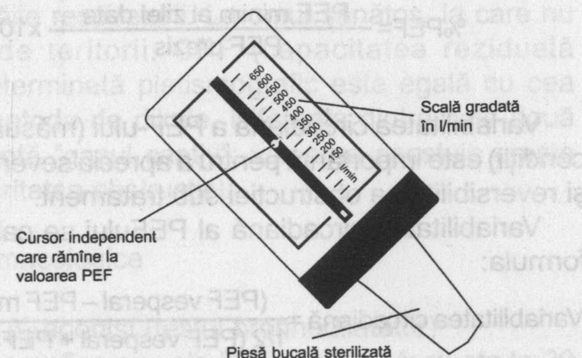


Fig. 2.1
Peak flow -metru

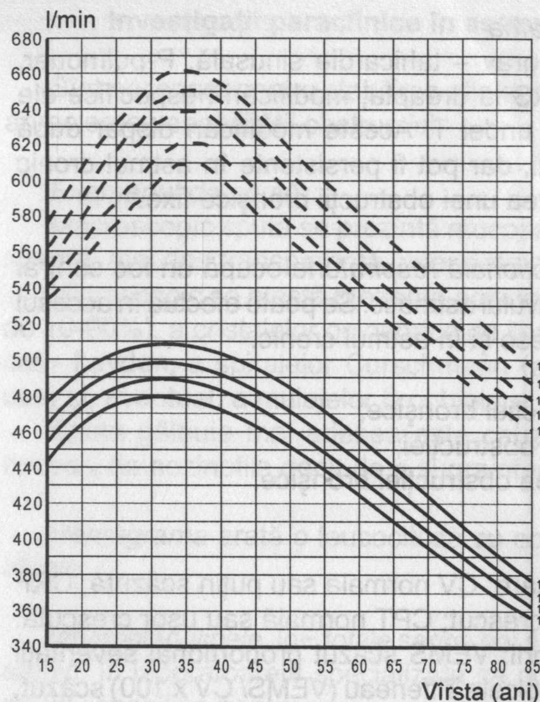


Fig. 2.2

Valorile normale ale debitului expirator de vîrf (PEF - peak expiratory flow) la adulți în funcție de talie, vîrstă, sex (---bărbați; ____ femei).

debitul expirator maxim în timpul unei expirație forțate. Măsurarea se efectuează de 2 ori pe zi.

Formula de calcul al PEF-ului în procente față de valoarea prezisă:

$$\%PEF = \frac{\text{PEF minim al zilei date}}{\text{PEF prezis}} \times 100\%$$

Variabilitatea circadiană a PEF-ului (măsurat în aceleaşi condiții) este importantă pentru a aprecia severitatea astmului şi reversibilitatea obstrucției sub tratament.

Variabilitatea circadiană al PEFului se calculează după formula:

$$\text{Variabilitatea circadiană} = \frac{(\text{PEF vesperal} - \text{PEF matinal})}{1/2\,(\text{PEF vesperal} + \text{PEF matinal})} \times 100\%$$

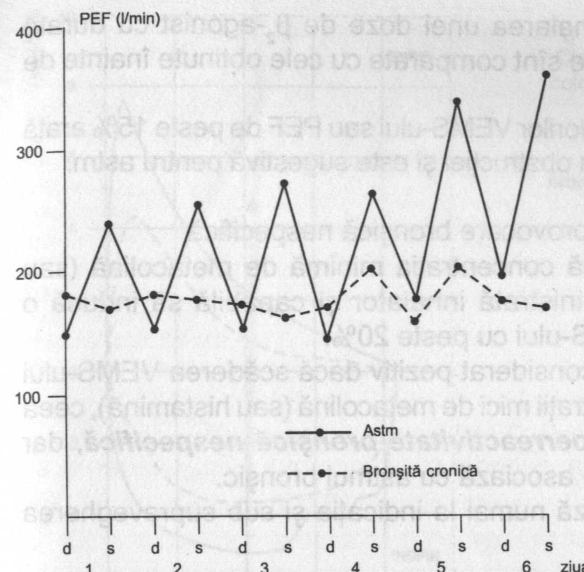


Fig. 2.3

Variabilitatea circadiană a PEF în astmul bronşic şi în bronşita cronică.

Valorile matinale (d) ale debitului expirator de vîrf (PEF) în astm sînt cu mult mai joase față de valorile determinate seara (s), ceea ce nu se observă la bolnavul cu bronşită cronică.

La normal variabilitatea debitului expirator de vîrf este sub 10%. Creşterea valorilor PEF cu peste 15% spontan sau după aplicarea unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune se consideră reversibilitate, care este sugestivă pentru astmul bronşic.

3. *Body*-pletismografia

Cu ajutorul ei se poate determina capacitatea pulmonară totală şi volumul teritoriilor pulmonare neventilate care nu comunică cu căile respiratorii. La omul sănătos, la care nu există astfel de teritorii, CRF (capacitatea reziduală funcțională) determinată pletismografic este egală cu cea obținută prin metoda de diluție. Diferența dintre cele două volume reprezintă "gazul captiv"; valoarea acestuia creşte paralel cu severitatea obstrucției.

4. Teste farmacologice

a) Testul cu β_2-agonist (testul bronhodilatator)

Valorile spirografice sau ale PEF-metriei efectuate la 20

minute după inhalarea unei doze de β_2-agonist cu durată scurtă de acțiune sînt comparate cu cele obținute înainte de inhalare.

Creşterea valorilor VEMS-ului sau PEF de peste 15% arată o reversibilitate a obstrucției şi este sugestivă pentru astm.

b) Testul de provocare bronşică nespecifică

Se determină concentrația minimă de metacolină (sau histamină) administrată inhalator şi capabilă să inducă o scădere a VEMS-ului cu peste 20%.

Testul este considerat pozitiv dacă scăderea VEMS-ului apare la concentrații mici de metacolină (sau histamină), ceea ce denotă o ***hiperreactivitate bronşică nespecifică***, dar care frecvent se asociază cu astmul bronşic.

Se efectuează numai la indicația şi sub supravegherea unui specialist.

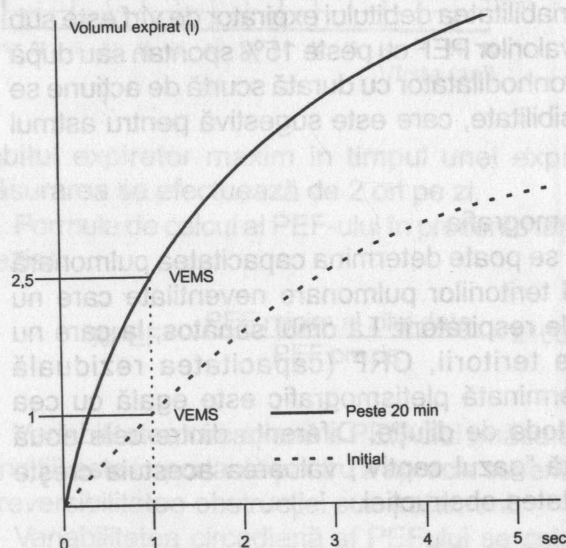


Fig. 2.4

Testul bronhodilatator.
Volumul expirat maxim în prima secundă (VEMS) înainte de test şi peste 20 minute de la inhalarea unui β_2-agonist cu durată scurtă de acțiune.

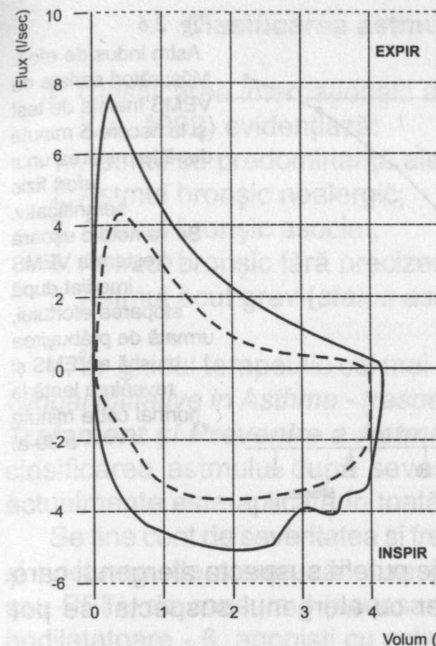


Fig. 2.5

Curba flux-volum la un bolnav cu astm bronşic pînă la şi după administrarea de β_2-agonist (test bronhodilatator pozitiv).
- - - înainte de bronhodilatator
—— după bronhodilatator

5. Testul de efort

Spirografia (PEF-metria) se face inițial şi la 5 minute după terminarea unui efort fizic nestandartizat (alergare sau exerciții fizice), dar suficient pentru a spori semnificativ frecvența pulsului (pînă la140-150 */min*). Scăderea VEMS sau PEF cu peste 20% este sugestivă pentru astm (bronhospasm de efort).

6. Analiza gazelor sanguine

Se efectuează în caz de rău astmatic sau în astmul complicat.

Explorarea alergologică prevede:

a) Anamneza alergologică;
b) Teste cutanate;
c) Teste de provocare;
d) Teste de laborator *in vitro*.

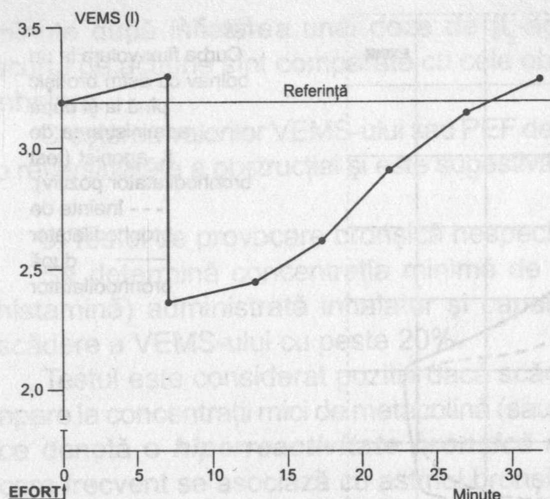


Fig. 2.6
Astm indus de efort. Măsurători seriate de VEMS înainte de test şi la fiecare 5 minute după terminarea unui efort fizic semnificativ. Se va nota o uşoară creştere a VEMS imediat după stoparea efortului, urmată de prăbuşirea bruscă a VEMS şi revenirea lentă la normal către minuta a 30-a.

În baza datelor de istoric putem suspecta alergenul care provoacă crize de astm, iar cu alergenul suspectat se pot efectua testele cutanate.

Teste cutanate pozitive la diverşi factori de mediu (praful de casă, polen, mucegaiuri *etc.*) pot aparea şi la subiecţii sănătoşi fără a fi în sine un motiv de instituire a imunoterapiei.

Testele inhalatorii de provocare (testul inhalatoriu se face numai în centrele specializate).

Se pot doza imunoglobulinele E totale (*radio immuno sorbent test* - RIST) - metodă scumpă şi cu mic beneficiu practic, sau IgE specifice prin metoda RAST (radio alergo sorbent test), sau prin metoda FAST (*fluorescent alergo-sorbent test*).

Fadiatopul este un test sanguin de diagnostic rapid al alergiei respiratorii de tipul "da/nu" cu răspuns noncantitativ, simplu, care în multe ţări a înlocuit dozarea IgE totale.

Cele mai larg folosite sînt testele cutanate şi aprecierea nivelului IgE specifice prin radioalergosorbţie (RAST).

Bronhoscopia

Se face la necesitate pentru diagnostic diferenţial.

Clasificarea astmului bronşic

I. Clasificarea internaţională a maladiilor OMS (revizia a X-a, 1992) evidenţiază:

1. Astmul cu predominanţă alergică;
2. Astmul bronşic nealergic;
3. Astmul bronşic asociat;
4. Astmul bronşic fără precizare;
5. Astmul acut grav (*status asthmaticus*).

II. În ghidul terapeutic cel mai recent - *programul GINA - Global Initiative in Asthma - (respectiv* ***Strategia Globală de Tratament şi Prevenire a Astmului Bronşic****)* se foloseşte clasificarea astmului după severitate. Această clasificare actualmente este aplicată în toată lumea.

Se ţine cont de severitatea şi frecvenţa simptomelor diurne şi nocturne, de starea căilor respiratorii între crize (VEMS sau PEF), de consumul (necesarul) de medicamente bronhodilatatoare - β_2 agonişti cu acţiune de scurtă durată.

Astmul bronşic se clasifică în astm intermitent (episodic) şi astm persistent, acesta din urmă avînd trei grade de severitate: uşor, moderat şi sever.

1. ***Astm intermitent (treapta I)***
Crize de astm rare < 1 /săptămînă
Accese nocturne foarte rare < 2 / lună
Exacerbări scurte (ore, zile)
VEMS > 80% din valoarea estimată
PEF > 80% din valoarea estimată
Variabilitatea PEF < 20%

2. ***Astm persistent uşor (treapta II)***
Crize de astm > 1 /săptămînă dar < 1/zi
Accese nocturne > 2 ori /lună
Exacerbările pot afecta activitatea fizică şi somnul
VEMS > 80% din valoarea estimată
PEF > 80% din valoarea estimată
Varibilitatea PEF 20 – 30 %

3. ***Astm persistent moderat (treapta III)***
Crize de astm zilnice
Accese nocturne > 1 /săptămînă
Exacerbările afectează activitatea fizică şi somnul
VEMS – 60 - 80% din prezis
PEF – 60 - 80% din prezis
Varibilitatea PEF > 30 %

4. ***Astm persistent sever (treapta IV)***
Crize permanente, rău astmatic
Exacerbări frecvente, severe
Accese nocturne frecvente
VEMS< 60 % din valoarea estimată
PEF < 60% din valoarea estimată
Varibilitatea PEF > 30 %.

Pentru aprecierea severităţii **exacerbărilor** (acutizărilor) astmului bronşic GINA recomandă parametri clinici simpli, dar şi indici gazometrici (*tabelul 2.1*). Se evidenţiază exacerbări uşoare, moderate, severe şi stări extrem de grave (iminenţă de stop respirator).

Tipuri speciale de astm bronşic

I. Astmul indus de aspirină

Astmul indus de aspirină (*astmul cu intoleranţă la aspirină şi AINS*) este o formă particulară de astm caracterizată prin exacerbarea bolii după administrarea de aspirină sau de alte AINS. Intoleranţa la aspirină (alte AINS) odată instalată se menţine toată viaţa.

Are o prevalenţă variată după diferiţi autori (de la 4% la 40% din toate cazurile de astm bronşic). Este mai rar la copii, mai frecvent la adulţi, la femei în menopauză.

Se asociază cu sinuzita şi polipoza nazală recidivantă după extirpare. Factori favorizanţi se consideră infecţiile respiratorii frecvente, prezenţa antigenului histocompatibilităţii B35.

Tabelul 2.1

APRECIEREA SEVERITĂŢII EXACERBĂRILOR ASTMATICE ÎN PROGRAMUL GINA

	Uşoară	**Moderată**	**Severă**	**Iminenţa de stop respirator**
Dispnee	La mers Fără ortopnee	La vorbit Ortopnee	În repaus Poziţie aplecat înainte	
Vorbeşte	Fraze întregi	Propoziţii scurte	Cuvinte	
Starea de conştienţă	Poate fi agitat	De obicei agitat	De obicei agitat	Confuzie, comă
Frecvenţa respiratorie	Crescută	Crescută	Deseori > 30 */min*	
Muşchii accesori şi tirajul suprasternal	De obicei absente	De obicei prezente	De obicei prezente	Mişcări toraco-abdominale paradoxale
Sibilante	Moderate, de obicei la sfîrşitul expirului	Intense	Intense sau absente	Absente
Alura ventriculară */min*	< 100	100-120	> 120	Bradicardie
Puls paradoxal	Absent (< 10 *mm Hg*)	Poate fi prezent (10-25 *mm Hg*)	Deseori prezent (> 25 *mm Hg*)	Absenţa sugerează oboseala muşchilor respiratori
PEF după doza iniţială de bronhodilatator (% faţă de valoarea prezisă sau personală cea mai bună)	> 80%	60-80%	< 60% (< 100 *l/min* la adult)	
PaO_2 (aer atmosferic)	Normal (inutil de măsurat)	> 60 *mm Hg*	< 60 *mm Hg* cianoză posibilă	
$PaCO_2$	< 45 *mm Hg*	< 45 *mm Hg*	> 45 *mm Hg* insuficienţă respiratorie	

Notă: - **Prezenţa cîtorva parametri (nu obligatoriu a tuturor) indică gradul respectiv de severitate**

Patogeneza. Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene sînt inhibitori ai ciclooxigenazei; în consecinţă acidul arahidonic este degradat numai pe calea lipooxigenazei cu eliberarea leucotrienelor, care au acţiune bronhoconstrictoare, provoacă edem, hipersecreţie.

Aspectul clinic al accesului astmatic nu are nimic caracteristic. Primele crize de astm apar după folosirea aspirinei sau altor AINS: fie peste cîteva minute după administrarea lor, fie după cîteva ore. Intensitatea bronhoobstricţiei depinde de doza şi modul de administrare a aspirinei sau a AINS.

Criza de astm rareori cedează spontan. Evoluţia astmului indus de aspirină este mai severă (de regulă de treapta a IV-a), deseori cu stare de rău astmatic şi corticodependenţă.

Testul de provocare (cu aspirină pe cale orală sau inhalatorie) etse potenţial periculos (bronhospasm rezistent la tratament) şi se face numai în centrele specializate.

Tratamentul astmului indus de aspirină prevede:
- eliminarea produselor alimentare care conţin aspirină;
- desensitizarea cu aspirină;
- medicaţie antiinflamatorie;
- antagonişti de leucotriene;
- inhibitori ai lipooxigenazei.

Desensitizarea cu aspirină după majoritatea autorilor se începe cu acea doză, care a micşorat VEMS peste 20%, cu majorare treptată pînă la 600 – 650 *mg*. După desensitizare se trece la terapie de susţinere.

Tratamentul cu antiinflamatoare (corticosteroizi, cromone) este mai puţin eficient, dar necesar cînd desensitizarea este contraindicată.

Mai recent se indică inhibitorii leucotrienelor sau antagonişti ai leucotrienelor.

II. Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Fungii din genul *Aspergillus* (este implicat în special *Aspergillus fumigatus*, sînt microorganisme saprofite, dar în caz de scădere a capacităţii imune a gazdei pot provoca aspergiloză bronhopulmonară alergică.

Sporii pătrunşi în bronhii pe cale inhalatorie se înmulţesc, provocînd infiltraţie locală cu eozinofile, neutrofile, cu dezvoltarea hipersensibilizării de tip imediat cu titru crescut de IgE şi degranularea mastocitelor. De obicei se asociază o reacţie de hipersensibilitate de tip III sau tip IV.

Crizele de astm survin mai frecvent toamna şi iarna, sînt severe, cu febră, se insoţesc de expectoraţie caracteristică vîscoasă şi cu dopuri. Sputa conţine cilindri bronşici, dopuri mucoase, eozinofile, celule epiteliale descuamate şi micelii de *Aspergillus*. Dopurile sînt de culoare cafenie. Este prezent sindromul toxic.

Obiectiv în afara modificărilor caracteristice astmului se pot aprecia zone de submatitate şi raluri subcrepitante localizate în lobii superiori.

Radiologic se atestă opacităţi pulmonare nesegmentare cu evoluţie tranzitorie. În sîngele periferic eozinofilie (> 20%), în spută multe eozinofile, testele de scarificare cutanată cu antigen aspergilar – pozitive, testele de provocare inhalatorie cu antigen aspergilar – pozitive, valori crescute de IgE totale şi de IgE specifice.

Evoluţia aspergilozei bronhopulmonare poate fi prelungită, cu apariţia de modificări pulmonare cronice cu bronşiectazii proximale şi fibroză apicală progresivă.

Se tratează ca astmaticii obişnuiţi cu bronhodilatatoare şi corticosteroizi inhalator. În forma cu infiltrate pulmonare se indică corticosteroizi pe cale orală. La tratament se adaugă antimicotice.

III. *Vasculita alergică granulomatoasă (sindromul Churg-Strauss)*

Astmul bronşic este o componentă esenţială a vasculitei alergice cu granulomatoză (angeita alergică cu granulomatoză). Accesele astmatice preced cu luni sau ani apariţia semnelor de vasculită.

Este un astm sever, cu febră, asociat cu infiltrate pulmonare multiple, uneori cu revărsat pleural.

La apariţia vasculitei sistemice astmul se ameliorează. Apar erupţii maculopapuloase cu microulceraţii, semnele cardiace cu afectarea miocardului şi insuficienţă cardiacă, semnele neurologice (polineuropatie periferică).

Simptome generale: febră, astenie, fatigabilitate.

Examinarea paraclinică atestă eozinofilie foarte crescută, eozinofilie în lichidul pleural, IgE serice crescute (peste 250 U).

Tratamentul astmului în sindromul Churg-Strauss se face cu corticosteroizi şi cu ciclofosfamidă sau numai cu corticosteroizi (cu rezultate bune şi rapide).

Diagnosticul pozitiv de astm

Diagnosticul pozitiv de astm presupune:

- *suspiciunea clinică* bazată pe punerea în evidenţă a simptomelor astmatice şi a semnelor fizice de obstrucţie/ hiperinflaţie bronşică;
- *confirmarea unui sindrom bronhoobstructiv variabil* prin explorare funcţională respiratorie;
- *identificarea factorilor cauzali şi declanşatori* prin anamneză şi teste alergologice (diagnosticul etiologic).

De regulă simptomele astmatice sînt episodice, apar mai frecvent noaptea sau după expunerea la un factor declanşator (efort fizic, alergeni habituali sau profesionali *etc*). Evoluţia lor în timp permite separarea artificială a mai multor tipuri de manifestări astmatice.

Forma tipică este ***astmul cu accese intermitente***, caracterizat prin accese de dispnee paroxistică. În special se întîlneşte la copii şi adulţii tineri cu astm alergic.

Astmul cronic este forma cu istoric vechi de accese astmatice, care treptat a evoluat spre obstrucţia bronşică severă şi permanentă (astm "fix", "astm cu dispnee continuă"). Între accesele astmatice tipice (care sînt severe şi cedează greu la terapia cu bronhodilatatoare) permeabilitatea bronşică

nu se restabileşte complet din cauza modificărilor ireversibile ale peretelui bronşic (infiltrat inflamator cronic, neoformaţie vasculară, fibroză). Diferenţierea de BPCO este extrem de dificilă.

În ***astmul tusiv*** (varianta de tuse a astmului) simptomul dominant (uneori unic) este tusea, care are un caracter neproductiv, evoluţie recurentă în accese (tusea "spastică"), predominant nocturne. Testul la metacolină (sau histamină) evidenţiază hiperreactivitate bronşică; răspunsul la tratamentul bronhodilatator şi/sau corticoterapia de probă sînt pozitive (creşterea VEMS sau PEF cu peste 15%). Examenul alergologic poate demonstra teste cutanate pozitive şi creşterea IgE.

Astmul de efort se stabileşte atunci, cînd crizele apar de cele mai multe ori la efort şi mai rar în afara lui, deşi toţi pacienţii astmatici pot face uneori crize la efort în afara tratamentului corect.

Astmul sezonier de obicei se asociază cu rinita alergică. În perioadele dintre sezoane simptomele astmului bronşic pot lipsi completamente. La stabilirea diagnosticului contribuie anamneza corectă, testele alergologice, testele inhalatorii cu bronhodilatatoare în timpul acutizărilor.

Astmul profesional este o formă particulară de astm, care apare datorită unor factori specifici prezenţi în mediul profesional la pacienţii, care nu au prezentat astm anterior expunerii mediului profesional incriminat. Mecanismul poate fi alergic, iar uneori şi non-alergic. Lista alergenilor profesionali este lungă şi în continuă creştere.

Astmul profesional poate impune necesitatea schimbării locului de muncă şi reorientarea profesională. Deoarece are implicaţii medico-legale şi necesită anumite abilităţi în depistare, astmul profesiaonal se diagnostichează doar de către medicul specialist în domeniu.

Astmul la bătrîni este un astm cu istoric vechi. Accesele astmatice apar pe fondal de dispnee de efort sau de repaos, de tuse cu spută mucoasă sau mucopurulentă. Mai frecvente sînt formele severe cu rău astmatic. Accesele cedează cu

greu la bronhodilatatoare şi corticosteroizi, mulţi bolnavi sînt corticodependenţi şi corticorezistenţi. Diferenţierea cu BPCO este adesea extrem de grea.

Astmul la copii este un astm intermitent cu dispnee paroxistică, care cedează spontan sau după bronhodilatatoare. Între accese pacienţii se simt bine. Sînt caracteristice antecedente eredocolaterale de boli atopice. Astmul se poate asocia cu rinită alergică, exzemă. Crizele de astm sînt provocate mai frecvent de infecţii virale sau de alergeni. De regulă reacţiile cutanate sînt pozitive la anumiţi alergeni. În ser se determină nivele crescute de IgE.

Algoritmul diagnosticului

Diagnosticul astmului bronşic poate fi relativ uşor dacă se iau în consideraţie simptomele clinice, rezultatele PEF-metriei şi ale testului cu β_2-agonist pentru aprecierea reversibilităţii obstrucţiei ce confirmă diagnosticul (*fig.* 2.6). Ireversibilitatea obstrucţiei sugerează diagnostic diferenţial cu alte boli.

Diagnosticul diferenţial al astmului bronşic

Diferenţierea astmului se face cu:
1. insuficienţa ventriculară stîngă ("astm cardiac");
2. bronşita cronică obstructivă şi BPCO în general;
3. corpi străini bronşici;
4. fibroza chistică;
5. obstrucţia de căi respiratorii superioare;
6. vasculitele sistemice;
7. tromboembolismul pulmonar;
8. carcinoidul pulmonar;
9. bronşiolita acută;
10. sindromul de hiperventilare;
11. timusul hiperplastic.

Algoritmul diagnostic

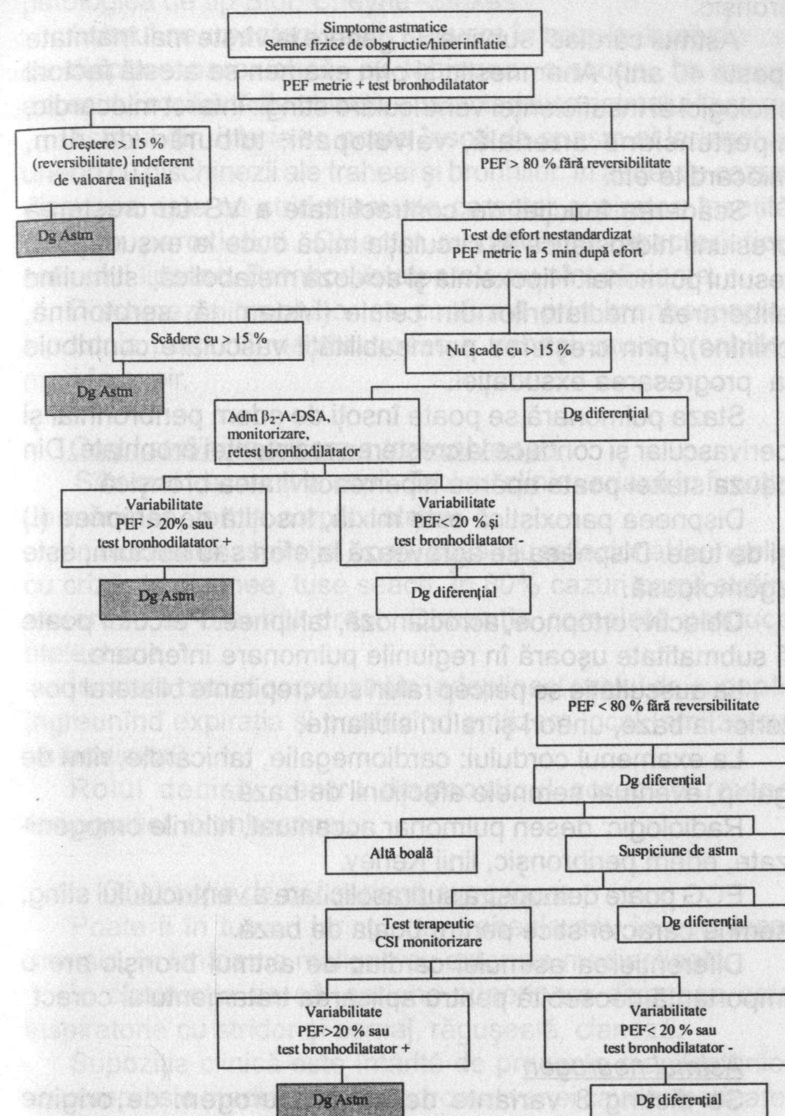


Fig. 2.6
Algoritmul diagnostic în astmul bronşic.

Insuficiență ventriculară stîngă

Spre regret, deseori este confundată cu criza de astm bronşic.

"Astmul cardiac" survine, în genere la vîrste mai înaintate (peste 40 ani). Anamnestic şi prin examen se atestă factorii etiologici ai insuficienței ventriculare stîngi: infarct miocardic, hipertensiune arterială, valvulopatii, tulburări de ritm, miocardite *etc*.

Scăderea funcției de contractilitate a VS cu creşterea presiunii hidrostatice în circulația mică duce la exsudație în țesutul pulmonar. Hipoxemia şi acidoza metabolică, stimulînd eliberarea mediatorilor din celule (histamină, serotonină, chinine), prin creşterea permeabilității vasculare contribuie la progresarea exsudației.

Staza pulmonară se poate însoți de edem peribronhial şi perivascular şi conduce la creşterea rezistenței bronhiale. Din cauza stazei poate apărea hiperreactivitatea bronşică.

Dispneea paroxistică este mixtă, însoțită de tahipnee (!) şi de tuse. Dispneea se agravează la efort sau nocturn, este zgomotoasă.

Obiectiv: ortopnoe, acrocianoză, tahipnee. Percutor poate fi submatitate uşoară în regiunile pulmonare inferioare.

La auscultație se percep raluri subcrepitante bilateral posterior la baze, uneori şi raluri sibilante.

La examenul cordului: cardiomegalie, tahicardie, ritm de galop, eventual semnele afecțiunii de bază.

Radiologic: desen pulmonar accentuat, hilurile omogenizate, edem peribronşic, linii Kerley.

ECG poate demonstra suprasolicitare a ventriculului stîng, semne caracteristice pentru boala de bază.

Diferențierea astmului cardiac de astmul bronşic are o importanță deosebită pentru aplicarea tratamentului corect.

Astmul neurogen

Se disting 3 variante de astm neurogen: de origine centrală, neuroastenică, isterică.

Astmul neurogen *de origine centrală* poate apărea în afectarea sistemului nervos central din traume cerebrale, encefalite, tumori, ictus *etc*. Este mai puțin caracteristică dispneea paroxistică, prevalînd *pattern*-urile de respirație patologică de tip Biot, Cheyne–Stokes.

Astmul *neuroastenic* este frecvent în crizele diencefalice cu dispnee paroxistică, cu tahipnee, sincope. În timpul accesului maifestările obiective caracteristice astmului lipsesc.

Astmul din *isterie* se poate însoți de spasm al laringelui, uneori cu dischinezii ale traheei şi bronhilor. În astfel de cazuri dispneea este cu stridor sau de caracter expirator, însoțită de tuse paroxistică. Obiectiv modificările caracteristice astmului lipsesc. Bronhodilatatoarele nu sînt eficiente.

Dischinezia bronhiilor se confirmă prin bronhoscopie: hipotonia porțiunii membranoase a traheei sau a bronhiilor mari în expir.

Corpi străini în arborele traheobronşic

Sînt mai frecvenți la copii. Tabloul clinic variază în funcție de mărimea, forma corpilor străini.

În momentul aspirației apare spasmlu reflector al laringelui cu criză de dispnee, tuse seacă. În 80% cazuri corpii străini nimeresc în bronhul drept. Obturația completă produce atelectazie.

În unele cazuri corpul străin îndeplineşte rolul de supapă, îngreunînd expirația şi producînd emfizem local (emfizemul obturațional).

Rolul decisiv pentru diagnosticul corect îi revine radiografiei, bronhoscopiei.

Obstrucție de căi aeriene superioare

Poate fi în tumori laringiene, traheale sau în neoplasm bronşic, în limfoame maligne cu extensie mediastinală.

În obstrucția de căi aeriene superioare dispneea este inspiratorie cu stridor şi cornaj, răguşeală, cianoză.

Supoziția clinică este întărită de prezența manifestărilor de compresie mediastinală: sindromul venei cave superioare; sindromul compresiei venelor pulmonare cu hipertensiune pulmonară; sindromul compresiei nervului vag (bradicardie, extrasistolie, sughiț); sindromul de compresie a nervului

recurent cu afonie sau a nervului diafragmal cu paralizia diafragmului.

Diagnosticul se stabileşte prin radiografie, bronhoscopie cu biopsie, tomografie.

<u>*Sindromul de hiperventilaţie*</u>

Este un sindrom clinic provocat de tulburări ale sistemului de reglare a respiraţiei.

Cauzele pot fi somatice şi psihogene. Dintre cele *somatice* enumerăm *hipoxia* (în pneumonii, embolii pulmonare, insuficienţă cardiacă, anemii), *dereglările metabolice* (comă diabetică, uremie, şoc septic, comă hepatică, febră), *iritarea centrului respirator* (traume cerebrale, meningoencifalită, ictus, intoxicaţii, unele medicamente) şi *stimularea reflectorie periferică* (în astmul bronşic, embolii pulmonare).

Hiperventilaţia *psihogenă* se observă în depresie, agresie, atacuri de panică, isterie, neurastenie, neuroze.

Patogeneza sindromului de hiperventilaţie.

Cele mai tipice şi mai frecvente modificări ventilatorii de acest gen sînt cele de origine neurotică, emoţională şi în general, de origine psihogenă, deci prin dereglări primitive corticosubcorticale. Hiperventilaţia exprimă incapacitatea aparatului de reglare a respiraţiei de a dirija în mod eficace reacţiile în raport cu solicitările, ca o consecinţă a creşterii labilităţii funcţionale a neuronilor interesaţi în coordonarea acestor procese.

Există şi sindrom de hiperventilaţie caracterizat prin creşterea frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor respiratorii. Creşteri de acest fel se însoţesc de hipocapnie şi alcaloză respiratorie, generate de hiperventilaţia alveolară.

Clinic sindromul de hiperventilaţie se manifestă prin dispnee paroxistică cu tahipnee sau bradipnee, cu senzaţie de compresie a cutiei toracice, de nod în gît, cu vertiguri, cardialgii, tremor, parestezii, agitaţie, disfagie.

Frecvenţa respiraţiilor poate atinge 30-50 */min.* Ralurile caracteristice pentru obstrucţie sau pentru staza pulmonară nu se percep. Tahicardie 90-100 */min.*

La capnografie – scăzută $PaCO_2$ pînă la 20 *mm Hg*.

Pentru stabilirea diagnosticului se recomandă proba cu hiperventilare cu înregistrarea curbei capnografice.

În tratamentul sindromului de hiperventilaţie sînt eficiente metodele psihoterapeutice, sedativele, β-blocantele, inhalaţiile cu amestec de aer cu 5% CO_2, gimnastica respiratorie (de învăţat pacienţii să respire normal).

Complicaţiile astmului bronşic

I. <u>*Complicaţii în timpul accesului sînt*</u>:
- pneumotoraxul spontan;
- atelectazia pulmonară;
- fracturari ale coastelor;
- răul astmatic;
- emfizem subcutan.

II. <u>*Complicaţii care apar între accese*</u>:
- pneumonii;
- tuberculoza (în special la corticodependenţi);
- bronşiectazii;
- emfizem pulmonar;
- cordul pulmonar cronic;
- aspergiloza bronhopulmonară alergică.

Evoluţia astmului bronşic

Posibilităţile de evoluţie a astmului sînt:
- vindecarea spontană sau postterapeutică;
- persistenţa nemodificată a crizelor;
- agravarea prin infecţie secundară sau prin evoluţie spre cord pulmonar cronic;
- moartea prin evoluţia nefavorabilă a stării de rău astmatic sau moartea subită.

În cursul evoluţiei se pot remarca remisii la pubertate, în cursul sarcinii, după stări infecţioase febrile, după schimbarea locului de trai. Uneori remisiile nu pot fi explicate.

Vindecarea este posibilă în astmul infantil, în astmul alergic sau profesional, în care factorul de sensibilirare a fost precis identificat şi complet îndepărtat.

Prognostic

Criteriile de agravare sînt polialergia, frecvenţa complicaţiilor infecţioase, astmul cronic, rezistenţa la tratament.

Au fost stabiliţi factorii de risc pentru bolnavii cu ***astm ameninţător de viaţă***:

- depresie;
- psihoze;
- marginalitate socială;
- tulburări severe de şcolaritate;
- stres familial major;
- tabagism;
- alcoolism;
- narcomanie.

CAPITOLUL III. TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC. PROFILAXIA. EDUCAŢIA BOLNAVULUI CU ASTM BRONŞIC

Obiective ale tratamentului antiastmatic sînt:

- controlul manifestărilor acute cu doze minime de β_2-agonişti cu durată scurtă de acţiune;
- prevenirea exacerbărilor;
- menţinerea activităţii profesionale şi sociale;
- menţinerea funcţiei pulmonare (VEMS sau PEF > 80% din valoarea estimată; variabilitatea < 20%);
- reacţii adverse medicamentoase minime (ideal absente).

Tratamentul farmacologic al astmului bronşic

Deoarece substratul afecţiunii este inflamaţia cronică de la nivelul peretelui bronşic tratamentul antiinflamator reprezintă strategia farmacoterapică de bază (tratament de control, tratament zilnic pe termen lung; tratament de fond; "***tratament patogenetic***"; tratament de durată; tratament "cronic"). Tratamentul cronic mai prevede administrarea metilxantinelor retard şi a β_2-agoniştilor cu durată lungă de acţiune, a cromonelor (pentru unele forme de astm) şi a antileucotrienelor.

Tabelul 3.1

MANAGEMENTUL ASTMULUI BRONŞIC

1. *educarea pacientului în vederea stabilirii unui parteneriat în managementul astmului;*
2. *aprecierea treptei de severitate a bolii (simptome sau prin teste ventilatorii simple);*
3. *identificarea factorilor declanşatori la pacientul respectiv şi stabilirea unei strategii de evitare;*
4. *stabilirea unui plan individual de tratament îndelungat;*
5. *stabilirea unui plan individual de tratament al atacurilor (acceselor) şi al exacerbărilor;*
6. *monitorizarea evoluţiei bolii.*

O altă linie a tratamentului este de a ameliora permeabilitatea bronşică cu bronhodilatatoare (*"tratament simptomatic"*, tratament "la nevoie", tratament de scurtă durată, tratament de uşurare, tratament de salvare).

Medicamentele pentru tratamentul cronic (*"controllers"*)

Corticosteroizii inhalatori, datorită efectului antiinflamator cel mai puternic, sînt cel mai des folosiţi pentru tratamentul cronic. Se administrează la toate treptele de severitate (*fig. 3.1*) cu excepţia primei trepte (astm intermitent), deci în toate cazurile de astm persistent. Dozele sînt în funcţie de severitate şi se aplică cele minime capabile să menţină controlul bolii. Administrarea dozelor mari de corticosteroizi inhalatori se face prin dispozitivele de expansiune, ceea ce sporeşte eficienţa şi diminuează unele efecte adverse.

Corticosteroizii sistemici (parenteral sau enteral) se vor indica în dozele minim posibile, eventual cu administrare peste o zi.

Cromonele ca alternativă mai slabă corticosteroizilor inhalatori sînt folosite numai în astmul persistent uşor (*fig. 3.1*).

Se mai aplică în astmul intermitent (treapta I) pentru prevenţia acceselor de astm declanşate de efortul fizic, de diverşi alergeni şi de aerul rece.

β_2-agoniştii cu durată lungă de acţiune (*fig. 3.1*) se asociază la corticosteroizii inhalatori, dacă aceştia nu asigură controlul bolii la treapta a II-a, a III-a şi a IV-a şi pentru a reduce doza corticosteroizilor. Sînt foarte eficienţi în controlul simptomelor nocturne.

Metilxantinele retard au aceleaşi indicaţii ca şi β_2-agoniştii cu durată lungă de acţiune. Fereastra terapeutică îngustă şi efectele adverse serioase limitează aplicarea acestor medicamente, impunînd necesitatea monitorizării concentraţiei plasmatice.

Antileucotrienele, acţionînd asupra procesului inflamator, ameliorează debitele respiratorii, micşorează necesarul de β_2-agonişti cu acţiune scurtă, preîntîmpină accesele declanşate de efortul fizic, de diverşi alergeni, de aerul rece. Se indică în astmul persistent uşor ca alternativă la corticoizi, iar în astmul persistent moderat – în asociere cu corticoizii.

Medicamentele pentru tratamentul la nevoie (*"relievers"*)

β_2-agoniştii cu durată scurtă de acţiune (salbutamol, terbutalină, fenoterol) se aplică preferenţial prin inhalare, deoarece *per os* efectele adverse sînt mai frecvente şi timpul pînă la începutul acţiunii este mai îndelungat (anexa V).

Corticosteroizii de asemenea se folosesc în tratamentul la nevoie. Se administrează intravenos în doze minim posibile, în cazurile cînd răspunsul la β_2-agonişti inhalator nu este prompt (la oricare treaptă).

Anticolinergicele se pot folosi în astmul persistent moderat şi sever pentru a întări acţiunea β_2-agoniştilor cu durata scurtă a acţiunii sau în astmul persistent uşor la bolnavii care nu tolerează β-mimeticele.

Metilxantinele cu durată scurtă de acţiune (eufilina, aminofilina) sînt bronhodilatatoare mult mai slabe decît β_2-agoniştii cu durată scurtă de acţiune şi au multiple efecte ad-

verse. La bolnavii care urmează metilxantine retard nu se aplică fără a determina concentraţia în ser.

Alte terapii

Antibioticele nu sînt parte obligatorie a tratamentului exacerbărilor, dar sînt indicate la pacienţii cu febră şi spută purulentă (cu confirmare prin microscopie), ceea ce sugerează infecţia bacteriană.

Medicamentele mucolitice pe cale inhalatorie nu s-au dovedit benefice, iar în exacerbările severe pot inrăutăţi tusea şi obstrucţia bronşică.

Fizioterapia toracică nu este benefică la pacienţii cu putere musculară respiratorie normală şi tuse eficientă şi poate fi chinuitoare pentru pacienţii cu dispnee severă.

Hidratarea cu volume mari de fluide nu aduce un beneficiu în tratamentul exacerbărilor severe.

Antihistaminicele

Blocatorii H_1-receptorilor manifestă acţiune antialergică *in vitro* şi în modelele experimentale animale. Reprezentantul acestei grupe *ketotifenul* cel mai puternic inactivează mastocitele şi micşorează eliberarea mediatorilor. Însă studiile clinice furnizează date contradictorii despre eficienţa acestui preparat, care pare a fi ceva mai evidentă la copii şi la tinerii cu atopie. Anume în aceste grupe şi se permite actualmente tratamentul cu ketotifen.

Alte medicamente antihistaminice nu şi-au confirmat eficienţa în astmul bronşic.

Antiinflamatoarele nesteroidiene

Deşi astmul este în esenţă un proces inflamator cronic, antiinflamatoarele nesteroidiene nu aduc nici un beneficiu, din contra, pot determina exacerbări severe (uneori fatale) la pacienţii cu astm aspirinic.

Imunosupresoarele

Încercările de a folosi metotrexatul, ciclosporina sau alte imunosupresoare în astmul bronşic corticodependent (pentru a micşora doza de corticoizi) nu au demonstrat eficienţa acestei terapii.

Antagoniştii de calciu

Nu au nici un efect benefic în astmul bronşic.

Alfa-blocanţii

Nu sînt eficienţi în tratamentul astmului bronşic.

Metodele alternative

Nu aduc nici un beneficiu în astm, dar nu sînt dăunătoare atîta timp cît nu se întrerupe terapia convenţională. Efectul benefic, raportat în unele cazuri, în consensusurile internaţionale este interpretat ca fiind efect de *placebo*.

În studiile controlate *acupunctura* nu s-a dovedit eficientă în tratamentul astmului bronşic. Totuşi, unii autori admit folosirea acestei terapii de alternativă în calitate de tratament adjuvant în unele grupe selectate de pacienţi (cu un profil psihologic particular).

Eficienţa *homeopatiei* în tratamentul astmului bronşic la momentul actual nu este confirmată. Cazurile descrise de ameliorare sub acest tratament de alternativă la fel se explică prin efectul *placebo*.

Terapia în trepte a astmului bronşic

Deoarece există un polimorfism mare în evoluţia astmului bronşic la diferiţi pacienţi şi chiar la acelaşi pacient, a fost elaborată terapia "în trepte", care prevede alegerea tratamentului iniţial în funcţie de gradul de severitate a astmului la prezentare şi ulterior modificarea intensităţii lui odată cu schimbările în evoluţia bolii (trecerea de la o treaptă la alta). Se doreşte de a găsi regimul terapeutic minim, care este necesar pentru a menţine controlul astmului.

Astfel că progresia tratamentului către treapta superioară ("treapta în sus") se face cînd nu se reuşeşte controlul astmului. În prealabil se face o reevaluare a tehnicii de administrare a medicaţiei, a complianţei pacientului şi controlul factorilor de mediu (evitarea alergenilor sau a altor triggeri ai astmului).

Reducerea medicaţiei ("treapta în jos") se face după ce controlul astmului s-a menţinut pe o perioadă de cel puţin trei luni.

Pentru bolnavii recent depistați, la care tratamentul s-a început de la treapta a IV-a, trecerea la treapta a III-a se are în vedere într-o perioadă mult mai scurtă - 8-10 zile.

Treapta I – Astm intermitent

Este rar întîlnit: de obicei pacienții se prezintă la medic în stadiile mai avansate.

Sînt bolnavi cu atopie, care devin simptomatici la contactul cu alergenii (de exemplu, cu polenul în perioada de înflorire) sau copiii, care ocazional fac bronhospasm în timpul infecțiilor virale respiratorii. De asemenea, astmul intermitent poate sta la baza acceselor de dispnee după efort fizic, apărute la unii bolnavi în condiții nefavorabile (spre exemplu, meteorologice).

Bronhospasmul ocazional caracteristic acestei trepte de severitate poate fi jugulat la necesitate prin inhalarea de β_2-agonişti cu durată scurtă (dar nu mai mult de 1 dată/săptămînă, altfel se trece la treapta II), care preîntîmpină şi accesele provocate de efortul fizic.

Considerînd raritatea exacerbărilor, uşurința şi durata lor scurtă, un *tratament cronic nu este indicat*. În cazuri rare se recomandă cromoglicatul disodic înaintea efortului sau expunerii la un alergen cunoscut.

Gravitatea exacerbărilor poate varia mult la acelaşi bolnav: eventual poate apărea (deşi foarte rar în această formă de astm) obstrucția bronşică cu risc vital. În exacerbările grave se pot face cure scurte de corticosteroizi perorali.

La treapta a II-a se trece dacă accesele dictează administrarea preparatelor mai des decît 1 dată/săptămînă sau la bolnavii care, rămînînd asimptomatici, au valori ale PEF-ului sub cele normale.

Treapta II – Astm persistent uşor

β_2-agoniştii de durată scurtă de acțiune inhalator la necesitate (maximum 3-4 ori/zi, altfel se trece la treapta III).

Tabelul 3.2

TRATAMENTUL ÎN TREPTE AL ASTMULUI BRONŞIC

	Astm intermitent	**Astm persistent uşor**	**Astm persistent moderat**	**Astm persistent sever**
Medicamente de control (zilnic)	Nu necesită tratament pe termen lung	Corticosteroid inhalator 200-500 µg/zi sau cromone, antileucotriene. La cei cu simptome nocturne teofilină retard, β_2-A-DLA	Corticosteroid inhalator 500-2000 µg/zi şi la nevoie (în special la cei cu simptome nocturne) β_2-A-DLA teofilină retard, anticolinergice, antileucotriene	Corticosteroid inhalator 800 - 2000 µg şi β_2-A-DLA teofilină retard anticolinergice şi corticosteroid oral pe termen lung
Medicamente de uşurare (la nevoie)	Inhalator β_2-A-DSA la nevoie (a nu se depăşi 3 ori/ săptămînă) sau aminofilină	Inhalator β_2- A-DSA la nevoie (a nu se depăşi 3-4 ori/zi) sau aminofilină	Inhalator β_2- A-DSA la nevoie (a nu se depăşi 3-4 ori/zi) sau ipratropium sau aminofilină; corticosteroizi sistemic	Inhalator β_2-A-DSA la nevoie (a nu se depăşi 3-4 ori/zi) ipratropium aminofilină; corticosteroizi parenteral
Educația	Informația de bază despre astm. Învățarea folosirii inhalatoarelor şi a camerei de expansiune. Tehnica de măsurare a PEF. Comportamentul în timpul exacerbărilor. Eliminarea factorilor de risc. Necesitatea controlului la 2 săptămîni, mai des în cazul exacerbării. Necesitatea de a trece la o treaptă superioară, dacă simptomele nu au fost controlate	La fel ca la treapta I. Explicarea planului de tratament pe termen lung. Modificarea tratamentului în funcție de PEF. Şcoala bolnavilor de astm	La fel ca la treapta a II-a	La fel ca la treapta a II-a

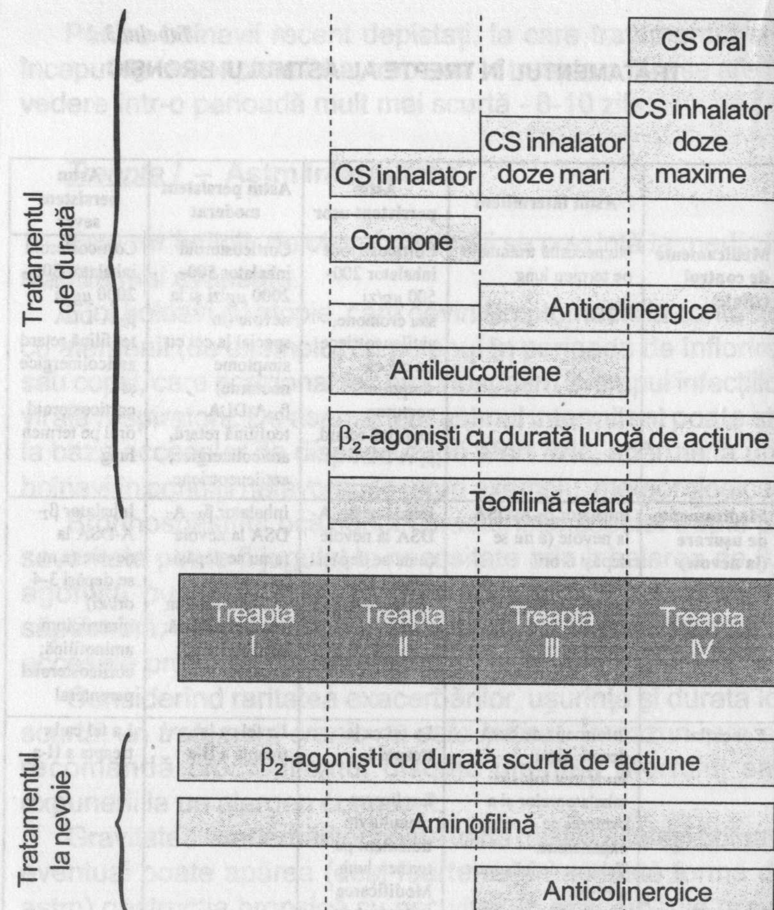


Fig. 3.1 Medicaţia în trepte a astmului bronşic. Corticosteroizii sistemici cură scurtă de tratament pot fi indicaţi în toate treptele.

Uneori pot fi înlocuiţi cu anticolinergice inhalator, cu β_2-agonişti de scurtă durată peroral sau cu teofiline de scurtă acţiune, deşi toate aceste medicamente încep să acţioneze mai tîrziu şi mai frecvent produc efecte adverse.

Bolnavii cu astm persistent uşor necesită *tratament antiinflamator zilnic*. Se începe cu corticosteroizi inhalator 200 – 500 *μg*/zi (beclometazonă dipropionat ori doze echivalente de alt corticosteroid), sau cromone (la copii, la tinerii atopici), teofiline retard, sau antileucotriene.

Dacă pe parcursul a 4 săptămîni ale unui tratament început cu cromone sau teofiline retard sau antileucotriene se păstrează simptomele bolii, se recomandă trecerea la corticosteroizii inhalatori.

În cazurile cînd există certitudinea de aplicare corectă a medicaţiei inhalatorii iar bolnavul rămîne cu simptome nocturne, se admite majorarea dozei de corticosteroid pînă la 800 *μg/zi* sau asocierea unui β_2-agonist cu durată lungă de acţiune (seara).

Treapta III – Astm persistent moderat

Este obligatoriu *tratamentul de durată* cu corticosteroizi inhalator 800–1000 *μg* /zi şi pînă la 2000 *μg/zi*, prin intermediul dispozitivelor *spacer* pentru a reduce efectele secundare.

Teofilina retard sau β_2-agoniştii de lungă durată (*per os* sau inhalator) pentru simptomele nocturne.

Tratamentul pe termen scurt cu β_2-agonişti inhalator la nevoie (dar nu mai mult de 3-4 ori/zi). Anticolinergice inhalator sau β_2-agonist de durată scurtă *per os* (tablete, sirop), teofiline de scurtă durată, deşi toate aceste medicamente încep să acţioneze mai tîrziu şi mai frecvent produc efecte adverse.

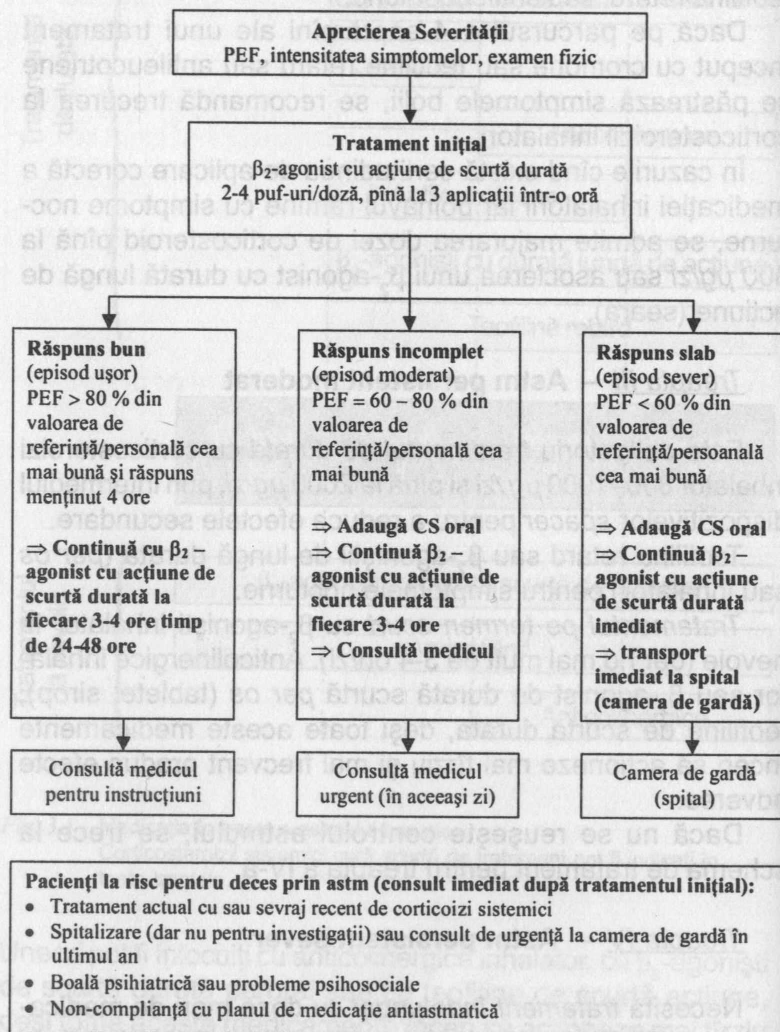
Dacă nu se reuşeşte controlul astmului, se trece la schema de tratament pentru treapta a IV-a.

Treapta IV – Astm persistent sever

Necesită *tratament îndelungat* cu doze mari de medicamente antiinflamatorii. Astfel, corticosteroizii inhalatori se administrează în doze 800–1000–2000 *μg*/zi (beclometazonă sau doze echivalente de alt preparat).

Tabelul 3.3

MANAGEMENTUL LA DOMICILIU AL EXACERBĂRILOR ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATE



De regulă este nevoie de a asocia cu corticosteroizii oral. După o cură scurtă (3-7 zile) de doze de atac se folosesc dozele minim posibile (într-o singură priză zilnic sau peste o zi).

În unele cazuri pacienții refuză tratamentul îndelungat cu doze mari de corticosteroizi inhalatorii din motive de cost sau psihologice. Se pot indica cure mai frecvente de corticosteroizi *per os* în doze mici.

Tratamentul îndelungat mai include teofiline prolongate, β_2-agoniști de lungă durată (inhalator sau *per os*), anticolinergice pentru simptomele nocturne.

Tratamentul de ușurare prevede β_2-agoniști cu durată scurtă de actine inhalator la nevoie (dar nu mai mult de 3-4 ori în zi), teofiline de scurtă durată, corticosteroizi sistemici (mai des i.v.).

Tratamentul astmului acut grav (răului astmatic)

Deși există un anumit grad de corespondență între ceea ce anterior era denumit "rău astmatic" iar în ghidurile contemporane se definește ca "exacerbare severă a astmului" sau "iminență de stop respirator", în unele îndrumare (în special ediții de limbă rusă) continuă să fie prezentat tratamentul răului astmatic, care prevede următoarele:

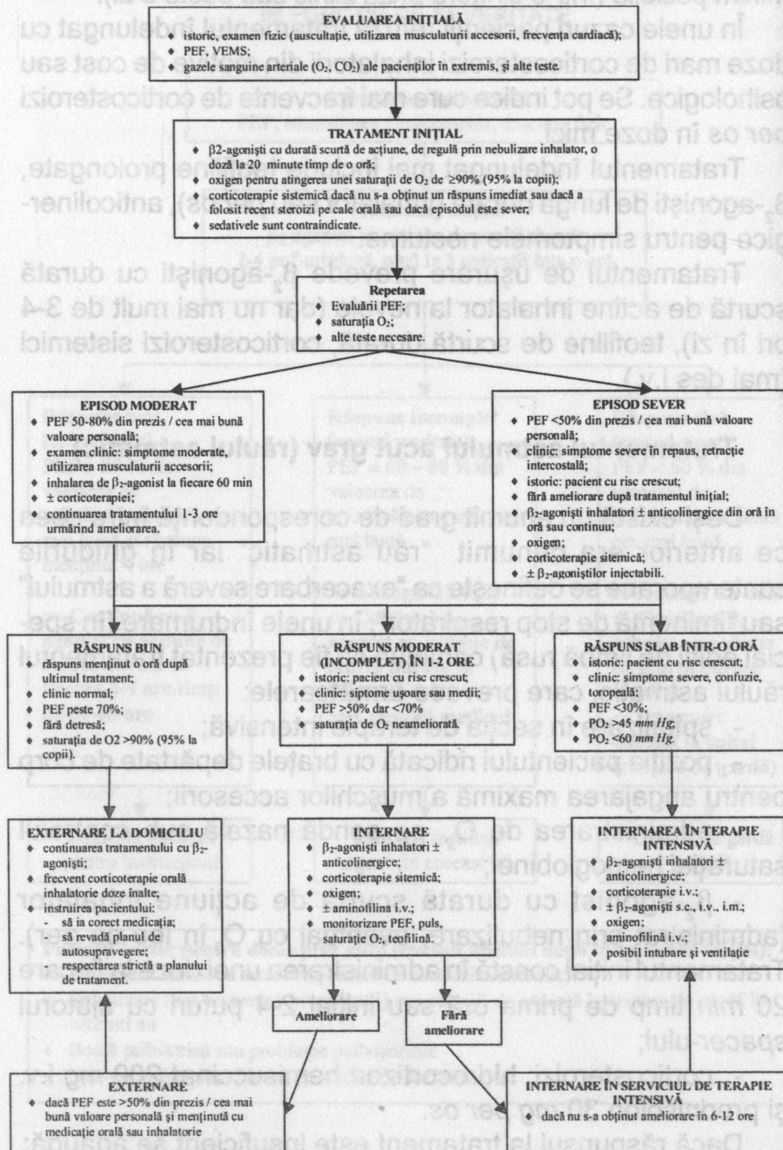
- spitalizare în secția de terapie intensivă;
- poziția pacientului ridicată cu brațele depărtate de corp pentru angajarea maximă a mușchilor accesorii;
- administrarea de O_2 pe sondă nazală sub controlul saturației hemoglobinei;
- β_2-agonist cu durată scurtă de acțiune inhalator (administrat prin nebulizare, eventual cu O_2 în loc de aer). Tratamentul inițial constă în administrarea unei doze la fiecare 20 *min* timp de prima oră sau inițial 2-4 pufuri cu ajutorul *spacer*-ului;
- corticosteroizi: hidrocortizon hemisuccinat 200 *mg* i.v. și prednisolon 30 *mg per os*.

Dacă răspunsul la tratament este insuficient se adaugă:

- ipratropium bromid 0,5 *mg* inhalator;

Tabelul 3.4

TRATAMENTUL ATACULUI DE ASTM ÎN SPITAL



- aminofilină i.v. 250 *mg* în 20 min (dacă bolnavul nu lua anterior teofilină).

În caz de tratament anterior cu teofilină doza de atac se reduce la jumătate. Repetat aminofilina se indică sub controlul concentraţiei plasmatice.

- β_2-agonişt de durată scurtă subcutan sau i.v. perfuzie;
- în cazuri rare se indică adrenalina (epinefrina) subcutan sau intramuscular cîte 0,3 *ml* la fiecare 15-20 min (dar nu mai mult de 3 ori) sub controlul ECG.

Dacă starea bolnavului se ameliorează:

- se micşorează concentraţia O_2 (40%);
- se continuă prednisolon *per os*;
- β_2-agonist de durată scurtă inhalator la fiecare 4 ore.

Dacă starea bolnavului nu se ameliorează:

- se majorează concentraţia O_2 la 60%;
- β_2-agonist de durată scurtă inhalator la fiecare 15-30 min;
- după o oră se repetă administrarea de hidrocortizon hemisuccinat 200 *mg* sau de prednisolon 60 *mg* i.v.;
- bromură de ipratropium inhalator la fiecare 6 ore;
- perfuzie i.v. pînă la 2-3 litri/zi;
- supravegherea ritmului cardiac prin monitor;
- administrarea abundentă de simpatomimetice în combinaţie cu aminofilina şi cu corticosteroizii produce hipokaliemie, ceea ce necesită substituire prin perfuzie cu KCl);
- ventilaţie mecanică.

Ventilaţia mecanică este indicată în următoarele condiţii (este suficientă prezenţa doar a unei din ele):

a) travaliu respirator excesiv cu epuizare musculară;
b) frecvenţa respiraţiilor > 30 */min*;
c) tensiunea arterială sistolică < 90 *mm Hg*.
d) PaO_2 < 50 *mm Hg;*
e) $PaCO_2$ > 55 *mm Hg*;
f) pH < 7,30.

Dacă starea bolnavului se ameliorează, se reduc inhalaţiile cu β_2-agonişti, se opreşte aminofilina după 12-24 ore, se reduce doza de corticosteroizi intravenos cu anulare după prima doză perorală.

Nota bene:
- tahicardia nu se tratează niciodată cu β-blocante!
- verapamilul şi digoxina pot fi mortale în caz de hipertensiune pulmonară!
- sedarea prea puternică constituie cea mai frecventă cauză de deces!
- acidoza respiratorie nu trebuie corectată cu bicarbonat de sodiu: acidoza este poate singurul excitant al centrului respirator!
- fizioterapia, expectorantele, mucoliticele nu au beneficiu în răul astmatic.

Metode nefarmacologice de tratament în astmul bronşic

Controlul mediului

Este necesar de a identifica agenţii sensibilizanţi şi factorii declanşatori din mediu (anexa II).

Din păcate, se reuşeşte rar identificarea *unui singur* alergen implicat în producerea astmului. Aceasta se poate referi la polenuri, acarieni, mătreaţa animalelor, medicamente, agenţi chimici utilizaţi industrial (spre exemplu, izocianurile), componente ale alimentaţiei.

În unele cazuri măsurile de acest gen pot fi destul de eficiente (evitarea medicamentelor respective, folosirea pernelor şi saltelelor din material sintetic, evitarea contactului cu pisicile, cîinii şi alte animale domestice *etc*).

Majoritatea absolută a astmaticilor sînt sensibilizaţi la un spectru larg de alergeni, astfel că încercările de a evita contactul cu toţi alergenii sînt impracticabile.

Imunoterapia specifică (desensibilizarea, hiposensibilizarea specifică)

Principiul imunoterapiei este de a administra o cantitate foarte mică a unui alergen, faţă de care bolnavul este

sensibilizat şi de a creşte ulterior doza. Tratamentul se menţine mai mulţi ani.

Mecanismul imunoterapiei este de formare a anticorpilor blocanţi de tip IgG.

Rezultate favorabile se pot obţine în cazurile cînd este implicat un singur alergen. Hiposensibilizarea cu mai mulţi alegeni este considerată neraţională.

Este indicată la pacienţii simptomatici o perioadă sufucient de lungă pentru a justifica o procedură prelungită de tratament. S-a dovedit eficientă în cazurile de alergie la polen şi la veninul de viespe.

Din cauza riscului inerent de reacţie anafilactică utilizarea metodei în ultimii ani este tot mai mult restrînsă.

Educaţia bolnavului şi a familiei acestuia

Elementele importante, despre care bolnavul astmatic trebuie să aibă informaţii şi să le poată folosi în îngrigirea sa sînt:
- caracterul cronic al bolii, care necesită tratament de lungă durată;
- observarea de către bolnavi a condiţiilor de exacerbare;
- semnele clinice ale exacerbărilor;
- folosirea la domiciliu a PEF-metrului şi aprecierea PEF şi a variabilităţii ca parametri simpli şi obiectivi ai agravării bolii;
- tratamentul exacerbărilor;
- cunoaşterea diverselor grupe de medicamente, cînd şi cum trebuie folosite, dozele şi modul de administrare;
- cunoaşterea medicamentelor care sînt contraindicate în astm.

A fost propus un sistem de "zone" pentru a ajuta pacientul să înţeleagă natura cronică şi variabilă a bolii, a-l ajuta să-şi monitorizeze şi să controleze cît mai eficient boala.
- *Zona verde* indică faptul că totul este în ordine.

PEF > 80% din valoarea prezisă, variabilitatea < 20 %. Astmul este stabil sub control.

- *Zona galbenă* înseamnă atenţie (grijă).

PEF-ul variază între 50% şi 80% din prezis, variabilitatea PEF-ului 20 – 30 %, sînt prezente simptomele nocturne (tuse, dispnee, opresiune toracică). Traduce o exacerbare şi impune necesitatea majorării temporare a medicaţiei cu beta-agonişti inhalator, eventua şi cu corticosteroizi oral (sub controlul medicului).

- *Zona roşie.*

PEF-ul scade < 50 % din valoarea prezisă. Simptomele de astm sînt prezente şi în repaos sau reduc semnificativ activitatea.

Trebuie luat imediat beta-agonistul inhalator. Dacă PEF-ul rămîne sub 50 %, este necesară spitalizarea de urgenţă.

În caz dacă PEF-ul se ameliorează după iînceperea tratamentului bronhodilatator, trebuie urmat planul zonei galbene.

Metodele alternative (acupunctura, homeopatia *etc.*) nu aduc nici un beneficiu în astm (pagina 53), dar nu sînt dăunătoare atîta timp cît nu se întrerupe terapia convenţională.

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC

Beta$_2$-agoniştii

Beta$_2$-agoniştii produc bronhodilatare prin stimularea β_2-adrenoreceptorilor din musculatura bronşică (se activează adenilat ciclaza şi sporeşte producţia de AMPc).

Deşi nici unul din medicamente nu este completamente lipsit de acţiunea asupra β_1-adrenoreceptorilor, preparatele contemporane au o acţiune mult mai puternică asupra β_2-adrenoreceptorilor decît asupra β_1-adrenoreceptorilor, stimularea celor din urmă fiind responsabilă de efectele adverse.

Medicamentele cu acţiune selectivă pe β_2-adrenoreceptori sînt ***salbutamolul*** (acţionează de 1375 ori mai puternic pe β_2-adrenoreceptorii din bronhii decît pe β_1-adrenoreceptorii cardiaci; adică, rata de selectivitate β_2-bronşic/β_1-cardiac = 1375), ***terbutalina*** (rata de selectivitate = 35), ***fenoterolul*** (rata de selectivitate = 120), ***metaproterinolul*** şi ***salmeterolul*** (rata de selectivitate β_2-bronşic/β_1-cardiac = 85000).

Adrenomimeticele neselective sînt izoprenalina (care este la fel de activă pe adrenoreceptorii β_2 şi β_1; rata de selectivitate

= 1) şi adrenalina (care pe lîngă acţiunea pe β-receptori mai actionează şi pe *alfa*-receptori).

De obicei β_2-agoniştii se administrează pe cale inhalatorie pentru a obţine un efect mai puternic asupra musculaturii bronşice comparativ cu efectele sistemice în alte ţesuturi (spre exemplu, muşchiul cardiac sau musculatura scheletică). Totuşi, la terapia cu doze mari pot apărea efectele adverse chiar şi la administrarea inhalatorie a β_2-agoniştilor cu cel mai înalt grad de selectivitate.

Se disting agonişti β_2-adrenergici:

a) cu durată scurtă de acţiune (de 4 – 6 ore): salbutamol, terbutalină, fenoterol, metaproterenol, pirbuterol *etc.*

b) cu durată lungă de acţiune (de 12 ore): salmeterol, formoterol.

De menţionat că durata de acţiune a β_2-agoniştilor poate varia foarte semnificativ de la un pacient la altul.

Au apărut temeri că folosirea regulată şi îndelungată a beta-mimeticelor poate fi periculoasă. Nu există dovezi directe, care să ateste că beta-agoniştii *per os* sînt periculoşi atunci cînd sînt administraţi în doze corecte şi asociaţi cu tratament antiinflamator. Totuşi, poziţia cea mai larg acceptată actualmente este de a recomanda beta-agonişti mai curînd pentru un tratament simptomatic *intermitent*, decît pentru tratamentul permanent al astmului bronşic.

Efectele adverse majore sînt produse prin absorbţia sistemică cu stimularea beta-adrenoreceptorilor din alte ţesuturi decît în bronhii. Aceste efecte deseori limitează doza administrată. La fiecare pacient de obicei se titrează cantitatea de medicament pînă la acea doză, care semnificativ diminuează bronhospasmul, dar încă nu produce efecte adverse importante.

Cele mai frecvente efecte secundare limitatoare de doză de beta-mimetic sînt tahicardia (uneori tahicardie paroxistică – mai frecvent fibrilaţia atrială sau tahicardia paroxistică supraventriculară), tremorul, anxietatea, excitabilitatea nervoasă.

Administrate în doze mari, toate beta$_2$-adrenomimeticele pot produce hipopotasemie şi hiperglicemie.

β_2-*adrenomimetice cu durată scurtă de acţiune*

- β_2-A-DSA sînt cele mai eficiente medicamente pentru jugularea acceselor de astm bronşic;
- folosirea frecventă a β_2-adrenomimeticelor cu durată scurtă de acţiune sau folosirea mai mult decît a două flacoane pe lună semnalează un control inadecvat al astmului şi este o indicaţie pentru începerea tratamentului antiinflamator intensiv;
- folosirea zilnică frecventă a β_2-adrenomimeticelor cu durată scurtă de acţiune de regulă nu este recomandată.

<u>*Reprezentanţi*</u>:

Salbutamol

Sinonime: Aerolin, Albuterol, Asmol, Brutamol, Butovent, Farcolin, Proventil, Salbupart, Respolin, Ventolin, Volmax.

Indicaţii. Este indicat pentru cuparea acceselor de astm bronşic şi pentru profilaxia bronhospasmului indus de efortul fizic.

Contraindicaţii. Hipertireoidia severă, insuficienţa cardiacă, aritmiile, intervalul Q-T prelungit, hipertensiunea arterială, sarcina, diabetul zaharat (pentru administrarea parenterală).

Precauţii. Poate apărea hipokaliemia la administrarea concomitentă cu teofiline, corticosteroizi, diuretice.

Efecte adverse. Tremorul extremităţilor, anxietate, excitabilitate nervoasă, cefalee, vasodilataţie periferică, tahicardie, fascilaţii musculare, hipopotasemie, reacţie de bronhospasm paradoxal, dureri îndelungate în locul injectării, hiperglicemie. La administrarea inhalatorie rata efectelor adverse de regulă este foarte joasă. Pacienţii cu boli cardiovasculare, în special vîrstnicii, pot prezenta efecte secundare la aplicarea inhalatorie.

Doze:

- forma ţabletată 4 *mg* de 3-4 ori/zi (la vîrstnici şi cei cu sensibilitate crescută 2 mg de 3-4 ori/zi); pentru o singură priză maximum 8 mg;
- subcutan sau I.M. 500 *µg* la nevoie fiecare 4 ore;

- I.V. infuzii: terapia de iniţiere cu 5 *µg/min*, apoi sub controlul frecvenţei contracţiilor cardiace se menţine între 3-20 *µg/min*;

- inhalaţii de aerosol 100 - 200 *µg* (1-2 pufuri), care la necesitate se pot repeta 3-4 ori/zi; pentru profilaxia bronhospasmului declanşat de efortul fizic 200 *µg*;

- inhalaţii de pudră 200 - 400 *µg*, care la necesitate se pot repeta 3-4 ori/zi; pentru profilaxia bronhospasmului declanşat de efortul fizic 400 *µg*;

- inhalaţii prin nebulizatoare - 2,5 *mg* pînă la 4 ori/zi.

Terbutalină

Sinonime: Brethine, Bricanyl, Aironyl.

Indicaţii. Este indicat pentru cuparea acceselor de astm bronşic şi pentru profilaxia bronhospasmului indus de efortul fizic.

Contraindicaţii. Hipertireoidia severă, insuficienţa cardiacă, aritmiile, intervalul Q-T prelungit, hipertensiunea arterială, graviditatea, diabetul zaharat (pentru administrarea parenterală).

Precauţii. Poate apărea hipokaliemia la administrarea concomitentă cu teofiline, corticosteroizi, diuretice.

Efecte adverse. Tremorul extremităţilor, anxietate, excitabilitate nervoasă, cefalee, vasodilataţie periferică, tahicardie, fascilaţii musculare, hipopotasemie, reacţie de bronhospasm paradoxal, dureri îndelungate în locul injectării, hiperglicemie.

Doze:

- forma tabletată 2,5 *mg* de 3-4 ori/zi;
  maximum 5 *mg* 3-4 ori/zi;
- subcutan sau I.M. 250 - 500 *µg* la nevoie fiecare 4 ore;
- I.V. infuzii: terapia de iniţiere cu 3 - 5 *µg/min*, apoi sub controlul frecvenţei contracţiilor cardiace se menţine între 3-10 *µg/min*;
- inhalaţii de aerosol 250 - 500 *µg* (1-2 pufuri), care la necesitate se pot repeta 3-4 ori/zi; pentru profilaxia bronhospasmului declanşat de efortul fizic 200 *µg*;
- inhalaţii de pudră - 500 *µg*, care la necesitate se pot repeta 3-4 ori/zi; pentru profilaxia bronhospasmului declanşat de efortul fizic 400 *µg*;
- inhalaţii prin nebulizatoare 5 - 10 *mg* pînă la 4 ori/zi.

Metaproterenol

Sinonime: Alupent, Astmopent, Metaprel, Orciprenaline, Prometa.

Indicaţii. Este indicat pentru cuparea acceselor de astm bronşic şi pentru profilaxia bronhospasmului indus de efortul fizic.

Contraindicaţii. Hipertireoidia severă, insuficienţa cardiacă, aritmiile, intervalul Q-T prelungit, hipertensiunea arterială, graviditatea.

Precauţii. Poate apărea hipokaliemia la administrarea concomitentă cu teofiline, corticosteroizi, diuretice.

Efecte adverse. Tremorul extremităţilor, anxietate, excitabilitate nervoasă, cefalee, vasodilataţie periferică, tahicardie, fascilaţii musculare, hipopotasemie, reacţie de bronhospasm paradoxal.

Doze:

- forma tabletată 20 *mg* de 3-4 ori/zi
- inhalaţii de aerosol 750 - 2250 *µg* (1-3 pufuri), care la necesitate se pot repeta 3-4 ori/zi; a nu se depăşi 12 pufuri pe zi;
- inhalaţii prin nebulizatoare 1,0 - 1,5 *mg* pînă la 3-4 ori/zi.

Fenoterol

Sinonime: Berotec.

Indicaţiile, contraindicaţiile, atenţionările şi efectele adverse sînt identice ca pentru salbutamol.

Doze:

- inhalaţii de aerosol - 200 *µg* (2 pufuri de Berotec 100 sau un puf de Berotec 200), care la necesitate se pot repeta 3-4 ori/zi; doza maximă la o criză 400 *µg* şi 1600 *µg*/zi;

β_2-adrenomimetice cu durată lungă de acţiune

- β_2-adrenomimeticele cu durată lungă de acţiune se aplică în calitate de tratament adjuvant la pacienţii trataţi cu doze mici şi medii de corticosteroizi inhalatori, în special la cei cu simptome nocturne; explicaţia, posibil, rezidă în efectul demonstrat *in vitro* de inhibare a eliberării mediatorilor din

mastocite, de micşorare a permeabilităţii vasculare şi de ameliorare a activităţii mucociliare; deşi inhibarea fazei precoce şi a celei tardive ale reacţiei alergice este evidentă, prin biopsii nu s-a reuşit demonstrarea efectului benefic asupra inflamaţiei bronşice cronice din astm;

- se pot folosi pentru profilaxia astmului de efort fizic;
- β_2-adrenomimeticele cu durată lungă de acţiune nu se aplică pentru jugularea acceselor de astm; este foarte important ca pacientul să înţeleagă corect modalitatea de aplicare a β_2-adrenomimeticelor cu durată lungă de acţiune;
- pacienţii vor fi instruiţi să nu întrerupă tratamentul cu salmeterol, chiar şi atunci cînd starea lor s-a ameliorat semnificativ.

Reprezentanţi:

Formoterol

Sinonime: Foradil.

Indicaţii. ca şi alte β_2-adrenomimetice cu durată lungă de acţiune este indicat pentru tratament îndelungat în obstrucţia bronşică din astmul bronşic tratat cu corticosteroizi şi alte antiinflamatorii şi rămas simptomatic (în special, cu simptome nocturne). Nu se aplică pentru jugularea acceselor.

Contraindicaţiile, atenţionările şi efectele adverse sînt identice ca pentru salbutamol.

Doze:

- inhalaţii de pudră - 12 μg de 1-2 ori/zi;
  maximum 24 μg (2 inhalaţii) de 1-2 ori/zi.

Salmeterol

Sinonime: Serevent.

Indicaţii. Beta$_2$-agonist cu acţiune de durată lungă (12 ore), de aceea folosit numai pentru prevenirea acceselor de astm la bolnavii care au nevoie de mai multe "pufuri" de beta$_2$-agonist cu durată scurtă de acţiune pe zi, începînd de la treapta II - astm moderat uşor şi persistent (100 $\mu g/zi$) şi treapta IV - astm sever (200 $\mu g/zi$). Mai este indicat pentru prevenirea acceselor în astmul de efort şi în astmul nocturn.

Deşi i se atribuie şi acţiune antiinflamatorie, nu poate fi considerat un înlocuitor al steroizilor inhalatori.

Nu se aplică pentru jugularea acceselor.

Contraindicaţiile, atenţionările şi efectele adverse sînt identice ca pentru salbutamol.

Doze:

- inhalaţii de aerosol la adulţi 2 de 25 μg de salmeterol aerosol de 2 ori/zi = 100 $\mu g/zi$ (la o activare a flaconului presurizat se eliberează 25 μg de salmeterol)

În formele severe de astm bronşic doza poate fi maximum 4 inhalaţii (4 de 25 μg de salmeterol aerosol) de 2 ori/zi = 200 $\mu g/zi$.

- Dispozitivele cu pudră (discuri) eliberează 50 μg salmeterol la o inhalare.

Alte adrenomimetice

Actualmente aceste medicamente sînt considerate nepotrivite pentru tratamentul astmului din cauza eficienţei mai reduse şi ratei mult mai sporite a efectelor adverse faţă de β_2-adrenomimeticele selective. Se recomandă de a evita pe cît de posibil folosirea lor.

Adrenalina injectabil se foloseşte în secţiile de reanimare în cazul reacţiilor alergice sau anafilactice acute şi în răul astmatic.

Anticolinergicele

Efectul bronhodilatator este mai slab decît al betamimeticelor (înlătură doar bronhospasmul mediat colinergic, nu modifică reacţia la antigen; nu blochează bronhospasmul provocat de efortul fizic), de aceea anticolinergicele foarte rar sînt folosite în monoterapie pentru tratamentul astmului.

În schimb asocierea la beta$_2$-agonişti în dozele obişnuite atestă un efect aditiv. Se mai observă şi o scădere a ratei efectelor adverse ale beta-mimeticelor, de aceea au fost elaborate preparate inhalatorii ce conţin medicamente din ambele grupe, de exemplu Combivent (20 μg bromură de ipratropium + 100 μg salbutamol la un puf).

Pot servi în calitate de bronhodilatator de alternativă la pacienţii, care nu tolerează beta$_2$-agonişti.

Reprezintă medicamentul de elecţie pentru bronhospasmul provenit din tratamentul cu beta-blocante.

Indicaţia de bază este tradiţional considerată bronhopneumopatia cronică obstructivă, inclusiv bronşita cronică şi emfizemul pulmonar.

Cel mai cunoscut medicament din grupul de derivaţi atropinici este *bromura de ipratropium* (atroventul). Efectul bronhodilatator apare prin blocarea concurentă a receptorilor muscarinici, reducerea tonusului vagal şi inhibarea reflexului colinergic bronhoconstrictor (ca răspuns la iritanţii din aer sau în esofagita de reflux). De asemenea reduce secreţia bronşică.

Administrată pe cale inhalatorie bromura de ipratropium are o perioadă de instalare a efectului dilatator mai lungă decît a beta-agoniştilor (nu se foloseşte pentru jugularea acceselor de astm bronşic decît în cazuri speciale - a se vedea pagina 51) şi o durată a acţiunii de aproximativ 8-12 ore.

Bromura de ipratropium

Sinonime: Atrovent.

Indicaţii. Este indicat în tratamentul astmului bronşic la treptele II-IV, de obicei, în combinaţie cu beta$_2$-agonişti sau la pacienţii, care nu tolerează beta$_2$-agoniştii; medicament de elecţie pentru bronhospasmul indus de beta-blocante.

Contraindicaţii. Glaucomul, hipertrofia de prostată, dificultăţi de micţiune.

Precauţii. Glaucomul cu unghi închis, hipertrofia de prostată, conducerea vehiculelor (tulburări de acomodaţie).

Efecte adverse. Xerostomie, iritaţie a gîtului, tuse, inapetenţă, constipaţie, reacţie de bronhospasm paradoxal, cefalee uşoară, tulburări de acomodaţie, retenţie urinară, crize de glaucom, tahicardie, tulburări ale gustului ("gust metalic").

Doze:

- forma tabletată 10 *mg* de 2-3 ori/zi;
- inhalaţii de aerosol 20 - 40 μg (1-2 pufuri), care la necesitate se pot repeta 2-3 ori/zi; la începutul tratamentului se admite cîte 80 μg de 2-3 ori/zi;
- inhalaţii prin nebulizatoare - 2,0 *ml* soluţie 0,025% (0,5 *mg*) pînă la 3-4 ori/zi.

Teofilinele

Teofilinele sînt derivate ale xantinei (metilxantine) cu mecanismul de acţiune neelucidat. Se consideră bronhodilatatoare (dar pentru a realiza relaxarea musculaturii netede a căilor aeriene este nevoie de doze relativ mari) prin inhibarea fosfodiesterazei (cresc nivelele intracelulare de AMP ciclic) sau (şi?) blocada receptorilor adenozinici. A fost demonstrat efectul antiinflamator slab şi imunomodulator.

Aminofilina (Eufilina) reprezintă sarea etilendiaminică a teofilinei, care datorită hidrosolubilităţii mai înalte se poate aplica parenteral.

Administrată oral teofilina bine se absoarbe şi este supusă metabolismului în ficat, formîndu-se o serie de derivaţi xantinici. Perioada de înjumătăţire constituie în mediu 8 ore la adulţi şi 4 ore la copii, dar este foarte variabilă, deoarece *clearance*-ul plasmatic este influenţat de caracterul alimentaţiei, medicamente şi alţi factori.

Teofilinele retard (*slow release*) permit administrarea de 1 sau 2 ori pe zi.

Cimetidina, eritromicina, verapamilul şi unele fluorochinolone (norfloxacina, ciprofloxacina) inhibă activitatea enzimelor hepatice responsabile de degradarea teofilinei, pe cînd anticonvulsivele (fenitoina, carbamazepina, barbituratele), rifampicina, tutunul şi alcoolul sporesc activitatea lor.

"Fereastra terapeutică" îngustă (diferenţa relativ mică dintre concentraţia plasmatică terapeutică şi cea toxică), de rînd cu multiplele interacţiuni medicamentoase fac necesară determinarea concentraţiei plasmatice pentru a evita supradozarea sau subdozarea.

Efectele adverse sînt destul de frecvente şi apar la concentraţiile plasmatice mai înalte. Cele mai des observate sînt greaţa, cefaleea, voma, tahicardia, palpitaţiile şi tremorul extremităţilor. Se semnalează iritaţia gastrică şi refluxul gastro-esofagian, manifestări neurologice (iritabilitate, anxietate, insomnie), retenţia urinară la bolnavii cu adenom de prostată.

Supradozajul poate da aritmii (extrasistole, tahicardie atrială multifocală, tahicardie ventriculară), hematemeză, hiperglicemie, hipopotasiemie, convulsii. Injecţia rapidă, în bolus, poate provoca hipotensiune, tahiaritmii sau chiar stop cardiac.

Fiind bronhodilatatoare slabe şi moderate, teofilinele cu acţiune prelungită se folosesc în special ca tratament suplimentar la corticosteroizi pentru preîntîmpinarea acceselor nocturne.

Reprezentanţi:

Teofilina-retard

Sinonime: Spophyllin retard, Teopeks, Theo-Dur, Theophylline, Theolair, Theo SR, Slo-bid, Slo-Phyllin, Spophyllin, Unilair.

Indicaţii. Teofilina retard se poate indica în toate cazurile de astm persistent (treptele II-IV), în special cu simptome nocturne.

Precauţii. afecţiuni cardiace, hipertensiunea arterială, hipertiroidia, boala ulceroasă a stomacului şi duodenului.

Efecte adverse. greaţă, cefalee, vomă, tahicardie, palpitaţii, tremorul extremităţilor, iritaţia gastrică şi refluxul gastro-esofagian, manifestări neurologice (iritabilitate, anxietate, insomnie), aritmii (extrasistole, tahicardie atrială multifocală, tahicardie ventriculară).

Doze:

- de obicei este nevoie de ajustarea lentă a dozei în fiecare caz; se poate începe cu 300 *mg* de 2 ori/zi; maximum se admite 450 *mg* de 2 ori/zi; uneori la bolnavii cu astm nocturn se poate administra într-o singură priză pe noapte (în cazurile cînd ziua simptomele sînt uşor controlate cu beta$_2$-adrenomimetice cu durată scurtă de acţiune).

Aminofilina

Aminofilina reprezintă sarea etilendiaminică a teofilinei, care datorită hidrosolubilităţii mai înalte se poate aplica parenteral.

Sinonime: Aminofilină, Diaphyllin, Eufilină, Miofilină, Phyllocontin, Theophylline-ethylendiamine, Truphylline.

Indicaţii. Astmul persistent (treptele II-IV) cu exacerbări grave ca medicaţie la nevoie.

Precauţii şi efectele adverse. aceleaşi ca pentru teofilină plus alergia la etilendiamină.

Prezentare. soluţie 2,4% - 10 *ml*/fiolă (pentru administrarea I.V.), soluţie 24% 1 *ml*/fiolă (pentru administrarea I.M.); tablete 100 *mg*, 150 *mg* şi 200 *mg*; sirop 105 *mg/5 ml*.

Doze:

- forma *per os* 100 - 300 *mg* de 3 ori/zi; maximum se admite 450 *mg* de 2 ori/zi;
- în exacerbările grave de astm se administrează *parenteral:*
  - - la bolnavii, care nu au urmat anterior teofiline – 5 *mg/kg*;
  - - la bolnavii, care au urmat anterior teofiline se recomandă de a determina concentraţia drogului în sînge; dacă nu este posibilă se administrează în doze sub 2,5-3 *mg/kg*.

Injectarea I.V. se face foarte lent, nu mai mult de 25 *mg/min*.

Cromonele

Mecanismul de acţiune nu este complet elucidat. Se consideră că blocarea bronhospasmului indus de către alergen se realizează prin:

- stabilizarea membranei celulare mastocitare (cu toate că alte medicamente ce stabilizează membrana celulară mastocitară nu sînt eficiente în astm);
- inhibarea activării nervilor senzitivi. De aceea se aplică în astmul alergic înainte de expunerea inevitabilă la alergenii cunoscuţi; se aplică cu scop profilactic în astmul de efort fizic.

Pot fi utile la începutul terapiei îndelungate a astmului bronşic al copilului.

La maturi se aplică doar ca tratament de susţinere în astmul bronşic persistent uşor.

Aprecierea eficienţei medicamentului la fiecare bolnav concret este posibilă doar după o cură de 4-6 săptămîni.

Sub formă de soluţii nazale cromonele se mai folosesc în rinita alergică.

Efectele adverse sînt rare şi de obicei cauzate de inhalarea însăşi.

Reprezentanţi:

Cromoglicatul disodic

Sinonime: Acid cromoglicic, Cromogen, Intal, Gastrocrom.

Indicaţii. Este indicat în tratamentul astmului bronşic persistent uşor pentru prevenirea simptomelor - controlul bolii (*controller*), în special, la bolnavii cu alergie alimentară; profilaxia astmului de efort, la copii s-a dovedit a fi mai eficient.

Contraindicaţii. Sarcina.

Efecte adverse. Tuse, bronhospasm paradoxal, iritarea nazofaringiană.

Doze:

- inhalaţii de aerosol 800 - 1600 *μg* (1- 2 pufuri) 4 ori/zi la intervale egale; pentru profilaxia bronhospasmului declanşat de efortul fizic 800 *μg* cu 10-15 minute (dar nu mai mult de 60 minute) înainte de efort;
- inhalaţii de pudră - 20 *mg* 4 ori/zi la intervale egale;
- *per os* - 20 *mg* de 4 ori/zi la intervale egale;
- inhalaţii prin nebulizatoare - 20 *mg* 4 ori/zi la intervale egale.

Nedocromilul sodic

Sinonime: Tilade.

Indicaţii. Este indicat în tratamentul astmului bronşic persistent uşor pentru prevenirea simptomelor - controlul bolii (*controller*),

în special, la bolnavii cu alergie alimentară; profilaxia astmului de efort.

Contraindicaţii. Sarcina.

Efecte adverse. Tuse, bronhospasm paradoxal, gust neplăcut.

Doze:

- inhalaţii de aerosol – 2 pufuri (2 *mg*/puf) de 4 ori/zi la intervale egale; cînd simptomele astmului devin controlate, se poate trece la administrarea de 2 ori/zi cîte 2 inhalaţii.

Antileucotrienele

Blochează efectul bronhoconstrictor (care este de 1000 ori mai puternic faţă de cel al histaminei) şi proinflamator al leucotrienelor în căile aeriene prin două mecanisme: inhibarea sintezei tuturor leucotrienelor prin întreruperea căii 5-lipooxigenazei (*zileuton*) sau blocarea acţiunii leucotrienelor la nivelul receptorilor situaţi pe mucoasa bronşică (*montelukast*).

Pot reprezenta medicaţie de alternativă pentru dozele mici de corticosteroizi inhalatorii sau pentru cromone în astmul persistent uşor la copiii peste 12 ani. Patogenetic se aşteaptă o eficienţă crescută în astmul aspirinic, totuşi, rolul antileucotrienelor în tratamentul astmului bronşic încă nu este definitiv stabilit.

Corticosteroizii

Corticosteroizii sînt pe larg folosiţi în tratamentul astmului bronşic şi al altor boli respiratorii.

Ei îşi realizează acţiunea prin:

- legarea de receptorii glucocorticoizi citoplazmatici urmată de fixarea în nucleu la nivelul *situs*-ului specific care reglează exprimarea mai multor gene;
- inhibarea sintezei citokinelor implicate în inflamaţia bronşică, în special a IL-5, ceea ce reduce infiltraţia cu eozinofile a căilor aeriene;
- inhibarea producerii leucotrienelor şi a prostaglandinelor;

- micşorarea exudării plasmatice şi secreţiei de mucus;
- creşterea exprimării β_2-adrenoreceptorilor în căile aeriene şi prevenirea desensibilizării receptorilor;
- prevenirea remodelării tisulare.

Corticosteroizii la moment reprezintă cele mai eficiente medicamente antiinflamatorii.

Formele inhalatorii se folosesc pentru controlul îndelungat al astmului bronşic.

Corticosteroizii se aplică sistemic cu scopul atingerii rapide a efectului, precum şi pentru tratamentul astmului persistent sever.

În funcţie de concentraţia corticosteroizilor la nivel celular durata acţiunii poate fi diferită. După durata acţiunii se împart în 3 grupe:
- cu durată scurtă de acţiune: hidrocortizon şi cortizon;
- cu durată medie de acţiune (12 - 36 ore): prednisolon, prednison, metilprednisolon, triamcinolon;
- cu durată lungă de acţiune (36 - 54 ore): dexametazon, betametazon.

Acţiunea metabolică la nivel celular a corticosteroizilor sintetici este mai lungă decît aflarea lor în ser. Acţiunea la nivel celular a dexametazonului este de 3 zile. Corticosteroizi cu durată lungă de acţiune duc mai frecvent la reacţii adverse.

Corticosteroizii inhalatori

Corticosteroizii inhalatori se aplică în calitate de agenţi antiinflamatori chiar din fazele precoce ale astmului bronşic (astm uşor persistent) şi constituie medicamentele de bază în tratamentul majorităţii pacienţilor astmatici.

O parte din substanţa inhalată şi ajunsă în căile respiratorii traversează mucoasa bronşică şi pătrunde în circulaţia sistemică.

O cantitate importantă din aerosol este înghiţită şi ulterior absorbită din tractul gastrointestinal. O parte din medicament este metabolizată în ficat şi nu atinge circulaţia sistemică

(budesonidul este metabolizat într-o măsură mai mare decît beclometazona, iar fluticazona are avantajul unei metabolizări integrale cu ocazia primului pasaj hepatic) iar excreţia este rapidă.

Toate aceste preparate au marele avantaj că nu provoacă efecte cortizonice generale şi nu deprimă funcţia corticosuprarenală decît în cazurile de inhalare a unor doze mari (peste 1500 *µg/zi* pentru maturi şi peste 800 *µg/zi* pentru copii).

Efectul se instalează tardiv după inhalare de aceea aceste preparate nu se pot folosi în situaţii acute, ci numai ca tratament regulat pentru *profilaxia crizelor* şi pentru *evitarea exacerbărilor*.

Efectele secundare locale la terapia cu doze mici sînt rare şi se reduc la micoză bucală (*Candida albicans*), iritaţie faringiană, disfonie, cataractă subcapsulară posterioară. Se pot evita prin spălarea gurii după inhalare sau prin administrarea medicamentului imediat înainte de mese, prin inhalarea cu *spacer*, prin folosirea dozelor minimale eficiente, prin adăugarea de β_2-agonişti cu durată lungă de acţiune la corticoizi (se obţine scăderea dozei acestora).

La femeile în menopauză se pot adăuga preparatele de calciu (1000-1500 *mg*/zi) şi vitamină D (400 *U*/zi) pentru prevenţia osteoporozei. Terapia de substituţie cu estrogeni este indicată la pacientele, care primesc corticosteroizi inhalatorii în doze mari - peste 1 *mg*/zi.

<u>Reprezentanţi:</u>

Beclometazonă dipropionat

Sinonime: Aldecin, Beclovent, Becotide, Becloforte, Clenil, Vanceril.

Aerosol 50 *µg*/doză sau 100 *µg*/doză, sau 250 *µg*/doză (Becloforte), pulbere cîte 50 *µg*/doză sau 100 *µg*/doză.

Budesonid

Sinonime: Benacort, Pulmicort.

Aerosol 50, 100 sau 200 *µg*/doză, pulbere cîte 100, 200 şi 400 *µg*/doză, soluţie pentru nebulizare care conţine 250 sau 500 *µg/ml*.

Fluticazonă propionat

Sinonime: Flixotide.

Aerosol 25 μg/doză, 50 μg/doză sau 125 μg/doză.

Flunisolidă

Sinonime: AeroBid, Inhacort.

Aerosol 250 μg/doză.

Triamcinolonă acetonid

Sinonime: Azmacort, Berlicort, Kenacort, Polcortolone, Tricort.

Aerosol 200 μg/doză.

Corticosteroizii orali

Steroizii orali sînt indicaţi doar la pacienţii cu astmul bronşic sever (treapta IV), la care simptomele nu pot fi controlate cu doze mari de corticosteroizi inhalatori.

Pentru stabilizarea bolnavilor se aplică de obicei "cure scurte" (de la cîteva zile la 1-2 săptămîni) de steroizi oral.

"Cura scurtă" este eficientă la etapele iniţiale ale bolii şi în acutizări. Se continuă pînă valoarea PEF depăşeşte 80% din prezisă sau pînă la dispariţia simptomelor.

Diminuarea dispneei, calmarea tusei şi micşorarea expectoraţiei, revenirea reactivităţii la medicamentele bronhodilatatoare se manifestă de regulă după 2-3 zile de la începerea tratamentului. În cazurile cînd este nevoie de a menţine terapia orală se foloseşte doza minimă necesară pentu controlul astmului, iar reducerea dozei se face lent (supresie adrenaliană).

Steroidul oral de elecţie este prednisolonul (de obicei administrat într-o singură doză zilnică dimineaţa) întrucît are cele mai convenabile efecte sistemice. Este bine absorbit din tractul digestiv şi se metabolizează în ficat; deşi perioada de înjumătăţire constitue în mediu 3 ore, acţiunea biologică durează pînă la 24 ore. Metabolismul este accelerat de către inductorii enzimatici (fenitoina, carbamazepina) şi frînat de către inhibitorii enzimelor hepatice (cimetidina).

Prednisolonul este preferat prednisonului, deoarece prednisonul trebuie să fie transformat în prednisolon la nivelul ficatului.

Efectele adverse sistemice deseori limitează corticoterapia; sînt dependente de doză. La astmatici cele mai frecvente efecte adverse sînt: faţa în lună plină cu acnee, hirsutismul, obezitatea tronculară; flatulenţa şi alte simptome gastrointestinale; retenţia hidrosalină cu hipopotasemie, hipertensiunea arterială.

Mai rar pot apărea diabetul steroidic, ulceraţii şi sîngerări gastroduodenale, osteoporoza, miopatia, cataracta subcapsulară, tulburările psihice. La copii poate fi oprită creşterea. Însă problema principală a tratamentului cortizonic de durată o reprezintă deprimarea funcţiei corticosuprarenalelor proprii (care începe deja de la o doză de aproximativ 10 *mg*/zi de prednisolon).

Corticosteroizii parenterali

Corticoizii injectabili intravenos sînt indicaţi în crizele de astm sever şi în răul astmatic. Deoarece probele ventilatorii încep să se amelioreze doar după 1-3 ore, reactivitatea la bronhodilatatoarele adrenomimetice se reface după 6-8 ore, iar efectul terapeutic maxim se atinge la 8-12 ore, tratamentul cortizonic intravenos în atare situaţii trebuie să fie cît mai precoce, cu doze mari şi de scurtă durată. În aceste condiţii beneficiul este maxim, iar efectele adverse sînt minime: psihoze sau schimbări emoţionale. Foarte rar se pot observa hipokaliemia şi hiperglicemia.

Preparate combinate

- Berodual (fenoterol 50 μg + ipratropium bromid 20 μg);
- Berodual forte (fenoterol 100 μg + ipratropium bromid 40 μg);
- Combivent (20 μg bromură de ipratropium + salbutamol 100 μg);
- Ditec (fenoterol 50 μg + cromoglicat disodic 1 *mg*);
- Intal plus (cromoglicat disodic 1 *mg* + salbutamol 100 μg);
- Seretide (salmeterol 25 μg + fluticazonă propionat 50 μg sau salmeterol 25 μg + fluticazonă propionat 125 μg sau salmeterol 25 μg + fluticazonă propionat 250 μg).

Terapia inhalatorie

În tratamentul afecțiunilor respiratorii mai multe medicamente se aplică pe calea inhalatorie. Prin această metodă se asigură acțiunea directă, "topică" a drogului pe căile respiratorii cu efecte secundare sistemice minimale, iar în cazul aplicării bronhodilatatoarelor inhalarea asigură şi acțiunea cea mai rapidă a medicamentului.

Sistemele de distribuire a medicației inhalatorii sînt:

- dispozitive de tip *spray*, folosind un gaz vehicul al substanței (aerosoli presurizați; flacoane presurizate dozatoare; *metered dose inhaler - MDI*);
- dispozitive cu pulbere uscată de tip *dischaler, spinhaler, rotahaler* sau *turbuhaler;*
- dispozitive pentru nebulizare (nebulizatoare).

Flacoanele presurizate dozatoare

La fiecare pulverizare (activare) aerosolul presurizat eliberează o anumită doză de substanță medicamentoasă sub formă de aerosol (de exemplu, 100 *µg* la un "puf", o doză de Ventolin sau 250 *µg* la un "puf", o doză de Becloforte).

Modul corect de utilizare a unui flacon presurizat dozator prevede aşezarea viguroasă a flaconului înaintea fiecărei utilizări şi o sincronizare între inspir şi eliberarea medicamentului. După inhalație se recomandă clătirea cu apă a cavității bucale şi gargară pentru spălarea faringelui (în special pentru corticosteroizii inhalatori).

Deviațiile de la tehnica de inhalare corectă par a avea o semnificație clinică minoră, în schimb alte greşeli pot influența semnificativ eficiența terapiei inhalatorii:

- activare (eliberarea medicamentului) în timpul expirului;
- activare în orofaringe şi inspir pe nas;
- activare fără inspir sau activare ce opreşte inspirul;
- activări multiple în acelaşi inspir;
- inspir prea rapid față de timpul activării;
- inspir insuficient de adînc;

- apnee postinspir prea scurtă (sub 4 *sec*) sau absentă;
- neînclinarea pe spate a capului.

Se va verifica periodic tehnica utilizării flaconului presurizat.

Dispozitivele de expansiune

Dispozitivele de expansiune (*spacer*-e; camere de inhalare) cresc eficiența aerosolilor presurizați prin următoarele efecte:

- scăderea vitezei inițiale a particulelor de aerosol micşorează sau chiar exclude depunerea medicamentului în cavitatea bucală şi pe peretele posterior al faringelui (micşorează candidoza orofaringiană după corticosteroizi, micşorează efectele sistemice) şi dublează depunerea medicamentului la nivel pulmonar (care atinge 20-30% comparată cu 10% în caz de inhalare fără *spacer*);
- elimină necesitatea sincronizării inspirului cu eliberarea medicamentului.

Spacer-ele sînt deosebit de utile la copii, la pacienții tratați cu doze mari de inhalatoare, la cei cu candidoză orobucofaringiană. Este posibilă aplicarea *spacer*-elor improvizate din sticlă de plastic de băuturi răcoritoare.

Pacientul va inspira (de 1-2 ori) din *spacer* neapărat în primele 30 *sec* de la activarea aerosolului, deoarece cu scurgerea timpului creşte cantitatea de medicament depusă pe pereții dispozitivului şi scade cantitatea de substanță inhalată.

Nu este recomandat ca *spacer*-ul să fie încărcat cu mai multe doze ("pufuri") din cauza pericolului supradozării şi creşterii pierderilor de substanță prin depunere.

Dispozitivele cu pulbere uscată (pudră)

Reprezintă sisteme de administrare inhalatorie a medicamentelor sub formă de pudră, activate de efortul inspirator al bolnavului. Capătă o răspîndire din ce în ce mai largă, deşi

majoritatea pacienţilor continuă să se folosească de flacoane presurizate dozatoare de aerosol.

Dispozitivele pentru nebulizare (nebulizatoarele)

Aceste dispozitive aplică energie unui medicament în stare lichidă (soluţie, suspensie) pentru a produce aerosoli "umezi". Pot fi pneumatice (medicamentul lichid este pulverizat prin efect Venturi de către un jet de gaz) sau ultrasonice. Conectarea bolnavului la dispozitivul de nebulizare se face prin mască facială sau piesă bucală.

Printre avantaje se enumeră lipsa necesităţii de coordonare cu inspirul, utilizarea în respiraţia curentă (la efort respirator obişnuit), posibilitatea de administrare a dozelor mari de bronhodilatatoare.

Preţul înalt, incomoditatea (bolnavii în stare gravă pot urma tratamentul doar în prezenţa altor persoane) şi inaccesibilitatea dispozitivelor, riscul de supradozare în condiţiile de ambulator sînt principalele dezavantaje.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BAUM G., WOLINSKY E. - Textbook of pulmonary diseases, Little, Brown and Co, 1994
2. BOGDAN M.A., MIHĂLŢAN F., BUMBĂCEA D. - Managementul astmului bronşic la adulţi, Amaltea, 1999, 48 p.
3. GHERASIM L. - Medicină internă, Vol. I - Bolile aparatului respirator şi aparatului locomotor, Editura Medicală, Bucureşti, 1995
4. Global strategy for asthma management and prevention, NHLB/WHO Workshop report, National Heart, Lung and Blood Institute publication nr. 95-3569, 1995
5. Highlights of the Expert Panel Report 2: Ghidelines for diagnosis and management of asthma, National Heart, Lung and Blood Institute publication nr. 97-4051A, 1997
6. LERU P. - Astmul bronşic: 200 întrebări şi răspunsuri, Amaltea, 1999, 112 p.
7. MIHĂLŢAN F., ULMEANU R., STOICESCU I., GHILENCEA L. - Astmul. Ce este şi cum îl tratăm. Ghid actualizat pentru practician, Bucureşti, 1998
8. POPESCU F.D. - Farmacoterapie inhalatorie, Ed. Sitech, 1996
9. Чучалин А.Г. - Бронхиальная астма, М., 1997

MEDICAMENTE ANTIASTMATICE FOLOSITE PENTRU CONTROLUL BOLII (ADMINISTRATE ZILNIC PE TERMEN LUNG)

Exemple de medicamente	Dozaj	Doza zilnică /24 ore (mică, medie, mare)	Numărul de administrări zilnice
	Corticosteroizi inhalatori		
Beclometazonă dipropionat	50 *μg*, 250 *μg*	200-600 *μg* 600-1000 *μg* 1000-2000 *μg*	3 – 4
Budesonidă	50, 100, 200, 400 *μg*	200-400 *μg* 400-600 *μg* peste 600 *μg*	2 - 3
Fluticazonă propionat	25, 50, 125 *μg*	200-500 *μg* 500-1000 *μg* 1000-2000 *μg*	1-2
Flunisolidă	250 *μg*	250-500 *μg* 500-1000 *μg* 1000-2000 *μg*	2
Triamcinolonă	200 *μg*	400-1000 *μg* 1000-2000 *μg* peste 2000 *μg*	3-4
Dexametazonă sodiu fosfat	50 *μg*	150-300 *μg* 400-800 *μg* 800-1000 *μg*	3-4
	Cromone		
Cromoglicat disodic	1 și 5 *mg*/puf 20 *mg*/caps inhalare	10-40 *mg* 40-80 *mg* 80-120 *mg*	3-4
Nedocromil de sodiu	2 *mg*/puf	4-16 *mg*	4
	Metilxantine cu eliberare prelungită		
Teofilină retard	100, 200, 300, 400, 600 *mg*	300-900 *mg*	1-2

(continuare)

	β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune		
Salmeterol	25 *μg*	100 *μg* 200 *μg*	2
Formoterol	12 *μg*	24 *μg* 48 *μg*	2
	Anticolinergice		
Bromură de ipratropium	20 *μg* /puf 10 *mg*/tabl.	60 *μg* 120 *μg* 240 *μg* 10-30 *mg*	2-3
	Corticosteroizi administrați oral		
Metilprednisolon	4 *mg*/cpm, fiole 20, 40 și 250 *mg*	7,5-60 *mg*/zi de 1-4 ori/zi după necesitate	1-2
Prednisolon	5 *mg*/cpm, fiole 25 *mg*/1ml sau 30 *mg*/1ml	cura scurtă: 40-60 *mg*/zi de 1-2 ori/zi pentru 3-10 zile	1-2
Prednison	1 *mg*, 2,5, 5, 10, 20 și 25 *mg*/cpm	cura scurtă: 40-60 *mg*/zi de 1-2 ori/zi pentru 3-10 zile	1-2
	Antileucotriene		
Zileuton	300 și 600 *mg*/cpm	2400 *mg*/zi	4
Zafirlucast	20 *mg*	40 *mg*/zi	2

CEI MAI FRECVENŢI ALERGENI IMPLICAŢI ÎN ETIOLOGIA ASTMULUI - IMPORTANŢA LOR ŞI MODALITĂŢILE DE EVITARE

Alergen	Elemente de anamneză sugestivă	Metode de evitare
Acarieni (alergenul dominant în praful de casă) – astm peren	apariţia/agravarea simptomelor astmatice în case cu covoare persane/mochete groase, draperii, mobilă tapiţată, biblioteci cu cărţi vechi; ÎN SPECIAL ÎN DORMITOR!!!	Măsurile ce trebuie aplicate în toată casa dar în special ÎN DORMITOR: ➢ spălarea săptămânală a aşternuturilor şi păturilor în apă fierbinte şi uscarea lor la soare sau în uscător fierbinte ➢ îmbrăcarea pernelor şi cuverturii în huse impermiabile la acarieni ➢ scoaterea covoarelor/mochetelor şi draperiilor din dormitor ➢ înlocuirea mobilei tapiţate textil cu cea din lemn natural sau acoperită cu piele/înlocuitor ➢ eventual aspirator de praf cu filtru dublu (foarte scumpe)
Alergeni de origine animală – astm peren	Apariţia/agravarea bolii după luarea în casă (şi în special în dormitor) a unei pisici, câine sau rozătoare mici (hamster *etc*)	➢ îndepărtarea din casă sau cel puţin din dormitor a animalului incriminat **NOTA BENE:** alergenii proveniţi de la pisică pot persista în casă timp de 6 luni !!! ➢ în cazul păstrării animalului incriminat, spălarea acestuia cât mai frecventă
Ciuperci (mucegaiuri) de interior – astm peren	Existenţa de suprafeţe acoperite de mucegai în casa pacientului	➢ Scăderea umidităţii şi aerisirea corespunzătoare a încăperilor ➢ Scoaterea din casă (şi în special din dormitor) a plantelor din ghivece ➢ Scoaterea din baie a obiectelor din lemn sau pânză ➢ Curăţarea frecventă a zonelor posibile de a fi acoperite de mucegai
Gândacii de bucătărie – astm peren	Existenţa a numeroşi gândaci în locuinţa pacientului	➢ Curăţirea cât mai frecventă şi mai riguroasă a casei ➢ Folosirea pesticidelor (**DAR NU** în prezenţa pacientului)
Alergeni din polen (copaci, iarbă, graminee) – astm sezonier	Astm sezonier (apariţia/agravarea simptomelor într-o anumită perioadă a anului, în special după ploaie), deseori asociat cu rinită alergică sezonieră	➢ închiderea ferestrelor şi uşilor şi spălarea ferestrelor ➢ evitarea ieşirii afară în perioadele cu densităţi alergenice importante ➢ evitarea călătoriilor cu maşina cu geamurile deschise ➢ la sosirea acasă să se spele faţa, părul şi să se schimbe îmbrăcămintea

LISTA PREPARATELOR PENTRU TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC

Denumirea internaţională	*Denumiri comerciale*
Aminofilină	*Diaphyllin, Eufilină, Miofillin, Theophylline-ethylendiamine, Truphylline*
Beclometazonă dipropionat	*Aldecin, Becloforte, Beclomet, Beclovent, Becotide, Clenil, Vanceril*
Betametazonă	*Betnesol*
Bromură de ipratropium	*Atrovent*
Budesonidă	*Benacort, Pulmicort*
Clenbuterol	*Spiropent*
Cromoglicat disodic	*Acid cromoglicic, Cromogen, Cromolyn, Cropoz, Gastrocrom, Ifiral, Intal, Taleum*
Dexametazonă	*Dexacort, Dexazon, Dexona*
Fenoterol	*Berotec*
Flunisolidă	*AeroBid, Ingacort*
Fluticazonă propionat	*Flixotide*
Formoterol	*Foradil*
Hidrocortizon	*Solu-Cortef, Sopolcort-N*
Ketotifen	*Astafen, Galitifen, Ketasma, Positan, Zaditen*
Metaproterenol	*Alupent, Astmopent, Metaprel, Orciprenaline, Prometa*
Metilprednisolon	*Depo-Medrol, Medrate, Medrol, Metipred, Prednol, Solu-Medrol, Urbason*
Nedocromil sodic	*Tilade*
Prednisolon	*Antisolon, Cordex, Dehydrocortisol, Metacortalon, Prednisolone, Sterolone, Ultracorten*
Prednison	*Ancortone, Cortisid, Decortin, Metacorten, Paracort, Prednisone, Ultracorten*

Salbutamol	*Aerolin, Albuterol, Asmol, Brutamol, Butovent, Farcolin, Proventil, Respolin, Salbupart, Salbuvent, Salmotil, Spreor, Ventodisk, Ventolin, Volmax*
Salmeterol	*Serevent*
Teofilină	*Durofilin, Retafyl, Slo-bid, Slo-Phyllin, Spophyllin retard, Teopeks, Theo SR, Theo-Dur, Theolair, Theophylline, Theotard, Unilair*
Terbutalină	*Aironyl, Brethine, Bricanyl*
Triamcinolonă	*Azmacort, Berlicort, Kenacort, Policortolone, Tricort*
Zafirlucast	*Accolate*

Anexa IV

DENUMIRI COMERCIALE DE MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC

Denumirea comercială	***Denumirea internaţională***
Accolate	Zafirlucast
Acid cromoglicic	Cromoglicat
AeroBid	Flunisolidă
Aerolin	Salbutamol
Aironyl	Terbutalină
Albuterol	Salbutamol
Aldecin	Beclometazonă
Alupent	Metaproterenol
Ancortone	Prednison
Antisolon	Prednisolon
Asmol	Salbutamol
Astafen	Ketotifen
Astmopent	Metaproterenol
Atrovent	Bromură de ipratropium
Azmacort	Triamcinolonă
Beclofortе	Beclometazonă
Beclomet	Beclometazonă
Beclovent	Beclometazonă
Becotide	Beclometazonă
Benacort	Budesonidă
Berlicort	Triamcinolonă
Berodual	Fenoterol + bromură de ipratropium
Berotec	Fenoterol
Betnesol	Betametazonă
Brethine	Terbutalină
Bricanyl	Terbutalină
Brutamol	Salbutamol
Butovent	Salbutamol
Clenil	Beclometazonă
Combivent	Salbutamol + bromură de ipratropium
Cordex	Prednisolon
Cortisid	Prednison
Cromolyn	Cromoglicat

Cropoz	Cromoglicat
Decortin	Prednison
Dehydrocortisol	Prednisolon
Depo-Medrol	Metilprednisolon
Dexacort	Dexametazonă
Dexazon	Dexametazonă
Dexona	Dexametazonă
Diaphyllin	Aminofilină
Ditec	Fenoterol + cromoglicat
Durofilin	Teofilină
Eufilină	Aminofilină
Farcolin	Salbutamol
Flixotide	Fluticazonă
Foradil	Formoterol
Galitifen	Ketotifen
Gastrocrom	Cromoglicat
Ifiral	Cromoglicatul disodic
Ingacort	Flunisolidă
Intal	Cromoglicat
Intal plus	Salbutamol + cromoglicat
Kenacort	Triamcinolonă
Ketasma	Ketotifen
Medrate	Metilprednisolon
Medrol	Metilprednisolon
Metacortalon	Prednisolon
Metacorten	Prednison
Metaprel	Metaproterenol
Metipred	Metilprednisolon
Miofillin	Aminofilină
Orciprenaline	Metaproterenol
Paracort	Prednison
Policortolone	Triamcinolonă
Positan	Ketotifen
Prednisolone	Prednisolon
Prednisone	Prednison
Prednol	Metilprednisolon
Prometa	Metaproterenol
Proventil	Salbutamol
Pulmicort	Budesonidă
Respolin	Salbutamol

Retafyl	Teofilină
Salbupart	Salbutamol
Salbuvent	Salbutamol
Salmotil	Salbutamol
Seretide	Salmeterol + Fluticazonă
Serevent	Salmeterol
Slo-bid	Teofilină
Slo-Phyllin	Teofilină
Solu-Cortef	Hidrocortizon
Solu-Medrol	Metilprednisolon
Sopolcort-N	Hidrocortizon
Spiropent	Clenbuterol
Spophyllin retard	Teofilină
Spreor	Salbutamol
Sterolone	Prednisolon
Taleum	Cromoglicat
Teopeks	Teofilină
Theo SR	Teofilină
Theo-Dur	Teofilină
Theolair	Teofilină
Theophylline	Teofilină
Theophylline-ethylendiamine	Aminofilină
Theotard	Teofilină
Tilade	Nedocromil
Tricort	Triamcinolonă
Truphylline	Aminofilină
Ultracorten	Prednisolon
Ultracorten	Prednison
Unilair	Teofilină
Urbason	Metilprednisolon
Vanceril	Beclometazonă
Ventodisk	Salbutamol
Ventolin	Salbutamol
Volmax	Salbutamol
Zaditen	Ketotifen

Anexa V

BRONHODILATATOARELE SIMPATOMIMETICE: EFECTELE FARMACOLOGICE ŞI PROPRIETĂŢILE FARMACOCINETICE

Simpatomimeticul	Activitatea pe receptorii adrenergici	Administrare	Începutul acţiunii (minute)	Durata (ore)
Salbutamol	$\beta_1 < \beta_2$	*per os* inhalator	Sub 30 Sub 5	4 - 8 3 - 8
Bitolterol	$\beta_1 < \beta_2$	inhalator	3 - 4	$5 \geq 8$
Izoetarină	$\beta_1 < \beta_2$	inhalator	Sub 5	1 - 3
Orciprenalină	$\beta_1 < \beta_2$	*per os* inhalator	≈ 30 5 - 30	4 2 - 6
Pirbuterol	$\beta_1 < \beta_2$	inhalator	Sub 5	5
Salmeterol	$\beta_1 < \beta_2$	inhalator	Sub 30	12
Terbutalină	$\beta_1 < \beta_2$	*per os* s.c. inhalator	30 5 - 15 5 - 30	4 - 8 1,5 - 4 3 - 6
Izoprenalină	$\beta_1 \quad \beta_2$	sublingual i.v. inhalator	≈ 30 imedat 2 - 5	1-2 <1 1 - 2
Etilnoradrenalină	$\alpha < \beta_1 \quad \beta_2$	s.c. i.m.	5 - 10 5 - 10	1 - 2 1 - 2
Efedrină	$\alpha \quad \beta_1 \quad \beta_2$	*per os* s.c. i.m. i.v.	Sub 60 > 20 10 - 20 -	3 - 5 ≤ 1 ≤ 1 -
Adrenalină	$\alpha \quad \beta_1 \quad \beta_2$	s.c. i.m. inhalator	5 - 15 - 1 - 5	1 - 4 1 - 4 1 - 3